

Le Véronal - Les Véronalides

LEUR THÉRAPEUTIQUE

THÈSE

POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Présentée et soutenue le 2 Décembre 1933

PAR

M. MARCEL ROYER

Pharmacien

Lauréat de la Société Lorraine de Pharmacie

JURY

{	MM. PASTUREAU	Président.
	GILLOT	{ Juges.
	VERNIER	

NANCY

IMPRIMERIE LORRAINE RIGOT & C^{ie}

1933

Le Véronal - Les Véronalides

LEUR THÉRAPEUTIQUE

THÈSE

POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Présentée et soutenue le 2 Décembre 1933

PAR

M. MARCEL ROYER

Pharmacien

Lauréat de la Société Lorraine de Pharmacie

JURY	{	MM. PASTUREAU	} <i>Président.</i>	
		GILLOT		} <i>Juges.</i>
		VERNIER		

NANCY

IMPRIMERIE LORRAINE RIGOT & C^{ie}

1933

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen honoraire :

M. BRUNTZ, *, **, I O, O **, *, *, Recteur de l'Université de Nancy.

Professeurs honoraires :

MM. FAVREL, *, I O

BRUNTZ, *, **, I **, O **, *, *

Doyen :

M. SEYOT, *, **, I O, **, *

Assesseur :

M. GILLOT, I O, **.

Professeurs :

MM

GRÉLOT, *, I O, **	Pharmacie galénique.
DOURIS, I O, **, *	Toxicologie
PASTUREAU, O *, I O, *	Pharmacie chimique.
SEYOT, *, **, I O, **, *	Histoire naturelle.
LASSEUR, I O, **	Microbiologie.
GILLOT, I O, **	Matière médicale.
PRÉVOST, **	Chimie.

Agrégé libre :

M. GIRARDET, *, I O Chimie et Toxicologie.

MM.

Chargés de cours :

PASTUREAU, O *, I O, *	Chimie biologique.
DONZELOT	Physique.
VERNIER, I O	Zoologie.
SIMMONNET, I O;	Législation et Déontologie.
GILLOT, I O, **	Pharmacotechnie
CORDEBARD, **, I O	Analyse chimique.
SEYOT, *, **, I O, **, *	Hygiène.

MM.

Chefs de travaux :

VERNIER, I O	Microbiologie et Parasitologie.
MEUNIER	Pharmacie.
CORDEBARD, **, I O	Chimie et Analyse chimique.
STEIMETZ	Micrographie.
DONZELOT (chargé de travaux)	Physique.
DIVOUX (chargé de travaux),	Chimie biologique et toxicologique

Secrétariat :

M. E. TRIBOLET, I O Secrétaire.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTUREAU
Officier de la Légion d'honneur

*Hommage respectueux et témoignage
de ma vive gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GILLOT

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VERNIER

Hommage respectueux.

AVANT-PROPOS

Notre scolarité pharmaceutique terminée, nous nous faisons un devoir de remercier ici tous ceux qui, à des titres divers, se sont intéressés à nous, ont formé notre esprit, et nous ont toujours soutenu dans notre carrière d'étudiant.

Nous adressons nos remerciements les plus sincères à M. le professeur PASTUREAU, pour l'aimable accueil qu'il nous a réservé, le bienveillant intérêt qu'il nous a toujours témoigné et le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse; qu'il reçoive l'hommage de notre respectueuse gratitude.

Nos remerciements s'adressent également à MM. les professeurs GILLOT et VERNIER, pour leur extrême bienveillance et le grand honneur qu'il nous font en acceptant d'examiner cette thèse.

Que notre Maître de stage, M. FANDRE, qui a guidé nos premiers pas dans la carrière pharmaceutique; que M. le recteur BRUNTZ, M. le doyen SEYOT et tous nos Maîtres de la Faculté de Pharmacie de Nancy veuillent bien agréer l'hommage de notre profonde sympathie et l'assurance de notre vive gratitude pour le savant enseignement qu'ils nous ont donné. Enfin, à nos amis, à nos compagnons d'études, nous adressons un souvenir de bonne camaraderie, de solidarité et de franche amitié.

LE VÉRONAL - LES VÉRONALIDES

LEUR THÉRAPEUTIQUE

INTRODUCTION

Par sa puissance, sa rapidité d'action et son innocuité relative, le véronal se place au-dessus des autres hypnotiques. Découvert en 1903, il est le premier en date d'une série de corps maintenant nombreux : la série des véronalides. Cependant, on continue à employer d'autres hypnotiques comme le chloral, le sulfonal, l'opium, dont les inconvénients sont réels; les véronalides n'ont pas la réputation qu'ils mériteraient, leur posologie et leur thérapeutique ne sont pas assez connues des praticiens, et nombreux sont les livres médicaux qui ne les mentionnent même pas.

Nous avons pensé qu'il y aurait intérêt à publier un travail d'ensemble sur la question, en insistant sur les propriétés des composés les plus intéressants de cette série et sur leurs applications pratiques.

Notre travail se divise en quatre parties :

Dans le premier chapitre, nous avons exposé les divers corps le plus couramment employés de la série des composés barbituriques, leur préparation et leurs principales réactions chimiques et micro-chimiques. Le

deuxième a été consacré à l'étude de leur localisation dans l'organisme, leur élimination et leur recherche dans l'urine, le sang et les viscères. Dans le troisième, nous avons envisagé quelques-unes des propriétés thérapeutiques des différents véronalides et leurs principales applications; la quatrième partie a été réservée à leur toxicologie.

Nous emploierons indifféremment le nom chimique ou le nom spécialisé; mais, dans notre travail, on ne trouvera pas l'étude systématiquement laudative d'un produit spécialisé par une firme commerciale : nous exposerons sans parti pris les résultats acquis jusqu'à ces dernières années pour les principaux véronalides employés en thérapeutique, et nous verrons les conclusions que l'on en peut déduire.

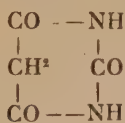
CHAPITRE PREMIER

LES VÉRONALIDES

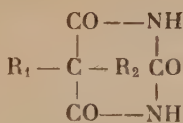
I. — DÉFINITION

Au point de vue physiologique, les véronalides sont surtout des composés sédatifs, anti-spasmodiques et fortement hypnotiques, se fixant électivement sur les lipoïdes des cellules cérébrales.

Au point de vue chimique, ce sont des dérivés de la malonylurée. La condensation de l'urée avec l'acide malonique donne l'acide barbiturique ou malonylurée; les deux atomes d'hydrogène du radical malonique peuvent y être substitués par des radicaux R_1 et R_2 alkylés ou arylés; on obtient alors les dérivés alcoylés ou arylés de l'acide barbiturique, que l'on appelle : dérivés barbituriques, alcoyl et aryl malonylurées, ou plus simplement véronalides.



Malonylurée
ou acide barbiturique.



Formule générale
des véronalides.

Formules des principaux Véronalides.

Lorsque les radicaux substituants R_1 et R_2 sont différents, on a les dérivés dissymétriques; quand ils sont identiques, on a les dérivés symétriques. Par exemple, si l'on remplace un seul atome d'hydrogène par un radical éthyl, on a la mono-éthyl-malonylurée; si l'on remplace un atome d'hydrogène par un radical méthyl et l'autre par un radical éthyl, on a la méthyl-éthyl-malonylurée. Si, au contraire, on substitue deux radicaux éthyl, on obtient un dérivé symétrique : la di-éthyl-malonylurée ou véronal.

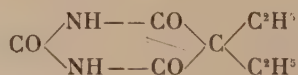
Enfin, lorsque dans la malonylurée la substitution apporte un ou deux radicaux arylés, on obtient des véronalides appartenant à la série aromatique; ils se distinguent nettement de ceux de la série grasse par une toxicité plus élevée, due à l'introduction du groupement phényle, et par des propriétés spéciales que nous étudierons plus loin.

Pour l'instant, dans l'étude chimique, nous classerons simplement les principaux véronalides employés en dérivés symétriques et dissymétriques.

Dérivés bisubstitués symétriques.

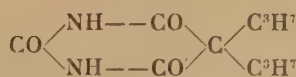
Diéthylmalonylurée (véronal) :

P. F. 190°-191°.



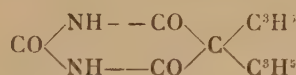
Di-propylmalonylurée (Proponal) :

P. F. 145°.



Di-allylmalonylurée (Dial) :

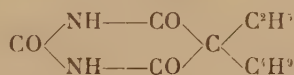
P. F. 170°-171°.



Dérivés bisubstitués dissymétriques.

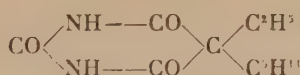
Butyléthylmalonylurée (Sonéryl) :

P. F. 123°.



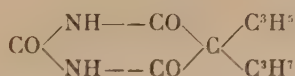
Ethylisoamylmalonylurée (Amytal) :

P. F. 155°.



Allylisopropylmalonylurée (Numal) :

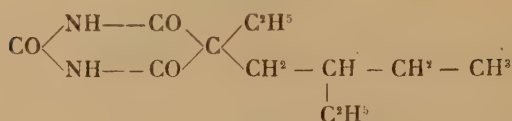
P. F. 137°.



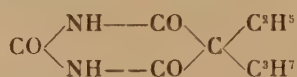
employé aussi en combinaison avec le pyramidon, sous le nom d'allonal ou allylisopropylbarbiturate de pyramidon. P. F. 93°.

Ethyl₂-butyl-éthylmalonylurée :

P. F. 125°.



Ethylisopropylmalonylurée (dont le sel de calcium porte le nom d'Ipral) :



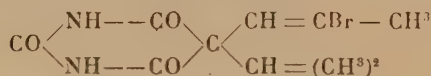
Isobutylallylmalonylurée (Sandoptal) :

P. F. 137°-138°



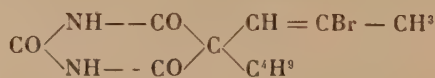
Bromopropényl-isopropylmalonylurée (Noctal) :

P. F. 178°



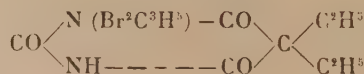
Bromopropénylbutylmalonylurée (Pernoctone) :

P. F. 130°-132°.



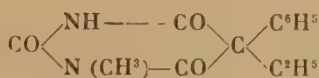
N-Dibromo-propényl-diéthylmalonylurée (Diogénal)

P. F. 126°.



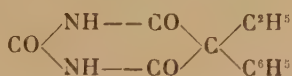
N-Méthyl-phényléthylmalonylurée (Prominal) :

P. F. 176°-177°



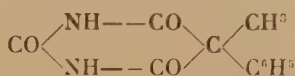
Phényléthylmalonylurée (Gardenal, Luminal) :

P. F. 170°-172°



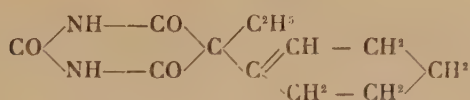
Phénylméthylmalonylurée (Rutonal) :

P. F. 220°.



Cyclohexényléthylmalonylurée (Phanodorme) :

P. F. 173°.



II. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES GÉNÉRALES DES VÉRONALIDES

Les dérivés barbituriques se présentent sous forme de petits cristaux blancs ou de poudres micro-cristallines.

Ils se subliment facilement à une température généralement bien inférieure à celle de leur fusion, qui est variable suivant le composé considéré.

Leur solubilité dans l'eau est faible. Peu accusée à froid, elle est plus marquée à chaud, mais diminue lorsqu'on s'élève dans la série.

Les véronalides sont très facilement solubles dans l'éther sulfurique, l'éther acétique et l'acétone qui, avec l'alcool chaud, en sont les meilleurs solvants. Moins solubles dans l'alcool froid, le chloroforme, l'acide acétique, le tétrachlorure de carbone, la ligroïne et la benzine, ils sont pratiquement insolubles dans l'éther de pétrole.

La soude diluée au dixième, l'ammoniaque et le carbonate de soude en sont de bons solvants. Le bicarbonate de soude les dissout beaucoup moins bien, ou même pas du tout.

Certaines bases organiques, comme la diéthylamine, les solubilisent assez facilement, ce qui permet de préparer des dérivés injectables.

Ils donnent un dégagement très net d'ammoniaque par une ébullition prolongée avec une solution de soude concentrée.

Après dissolution dans l'eau ou dans l'acide azotique, ils précipitent tous par le réactif de Millon.

Le sulfate mercurique (formule Denigès), ajouté goutte à goutte à une solution aqueuse de véronalide, donne immédiatement à froid un précipité blanc gélatineux.

Excepté pour les dérivés allylisopropyl et diallyl, ce précipité est très soluble dans une trace d'acide chlorhydrique; c'est pourquoi, en présence de chlorures, la réaction ne se produit pas. Le précipité obtenu est peu soluble dans l'acide sulfurique ou azotique.

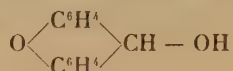
Comme nous le verrons à propos de ce corps, pour le dérivé phényléthylé, la précipitation est suffisamment régulière et complète pour permettre un dosage indirect et précis par la méthode cyano-argentimétrique de Denigès (23).

Le chlorure mercurique en solution aqueuse saturée, ajouté goutte à goutte à une solution d'acide barbiturique libre, ne donne rien avec les dérivés diéthyl, phényléthyl, butyléthyl, allylisopropyl et diallyl (Fleury, 23). Mais si l'on opère au bain-marie bouillant en employant un excès de solution saturée de bichlorure de mercure, les dérivés allylés donnent un précipité abondant qui apparaît déjà à chaud pour la diallylmalonylurée et seulement par refroidissement pour l'isopropylallylmalonylurée. Le précipité obtenu est insoluble dans l'acide chlorhydrique dilué; pour le dérivé isopropylé, il disparaît à nouveau si l'on chauffe le liquide. Les trois autres barbituriques ne donnent rien dans ces conditions; ce n'est que si l'on emploie le dérivé barbiturique à l'état de sel de sodium que l'on observe un précipité avec tous (23).

Action du Xanthydrol.

Les atomes d'hydrogène des groupes NH placés entre deux carboxyles sont facilement substituables par des métaux monovalents comme l'argent ou le sodium, ce qui explique la solubilité des véronalides dans les solutions alcalines.

R. Fabre (19) a pensé que ces atomes d'hydrogène entreraient facilement en réaction avec des oxydryles très mobiles, tels que celui du xanthidrol :

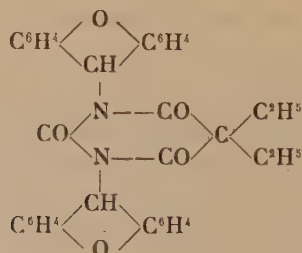


en donnant un dérivé xanthylé avec élimination d'une molécule d'eau.

Il suffit de suivre le mode opératoire suivant (19) :

0,05 de produit dissous dans 0,5 cc d'acide acétique, puis additionnés de 0 gr. 10 de xanthidrol sont maintenus quelques instants au bain-marie bouillant. Par refroidissement, il se forme un précipité cristallin de plus en plus abondant. Après quelques heures, on l'essore avec précaution, puis on le lave avec une faible quantité d'alcool à 95° bouillant pour éliminer l'excès de dérivé barbiturique et de xanthidrol qui pourraient le souiller. On le fait recristalliser dans le benzène, on sépare les cristaux, on les sèche et l'on en prend le point de fusion.

Le dérivé dixanthylé obtenu avec le véronal a la formule suivante :



Il est constitué de petits cristaux prismatiques incolores, facilement solubles dans le benzène et les hydrocarbures aromatiques, légèrement solubles à chaud dans l'acide acétique et dans l'alcool à 95°.

« La production de ce dérivé xanthylé est facile à réaliser, même avec des quantités de véronal de l'ordre du centigramme et en raison du poids moléculaire élevé du composé obtenu, le précipité est assez important pour que l'on puisse en déterminer le point de fusion après l'avoir séparé avec précaution et lavé à plusieurs reprises à l'alcool bouillant. » Après lavage à trois reprises avec une faible quantité d'alcool à 95° bouillant, la purification est suffisante et l'expérience a montré qu'il n'y avait pas de différence entre le point de fusion du produit lavé à l'alcool bouillant et celui du dérivé xanthylé soumis à une recristallisation dans le benzène.

Cette réaction ne se produit pas avec des substances d'action thérapeutique semblable, telles que le sulfonal. De plus, les dérivés xanthylés possèdent la propriété de s'hydrolyser facilement en régénérant le barbiturique à un grand état de pureté et avec un excellent rendement. Il suffit, pour cela, de suivre le mode opératoire de Fabre, que nous indiquerons à propos de la recherche dans l'urine.

Voici les points de fusion pour les dérivés dixanthylés des véronalides que l'on rencontre le plus souvent en thérapeutique : pour celui du véronal 245°-246°, du sonéryl 242°-243°, du dial 242°-243°, du numal 221° et du luminal 218°-219°.

Réactions colorées.

Certains dérivés barbituriques donnent des colorations variables avec les réactifs suivants :

Acide sulfurique,
Acide sulfurique formolé,
Réactif sulfophénique,
Réactif de Mandelin,
Solution d'iode (Guyot).

L'acide sulfurique concentré en présence d'aldéhyde salicylique donne une coloration rouge avec le véronal, le luminal et le propanal (37).

Ces réactions étant très rarement utilisées et de peu d'intérêt, nous les mentionnons seulement.

Au contraire, nous allons décrire en détail la réaction de Parri et celle de Desodt, qui sont d'excellentes réactions colorées et s'appliquent à tous les barbituriques.

Réaction de Parri.

On ajoute successivement dans un tube à essais :

1 à 3 cc de solution alcoolique de barbiturique,
1 goutte de solution aqueuse d'azotate de cobalt à 10 p. 100,
1 goutte d'ammoniaque diluée au dixième.

On obtient une coloration mauve.

Il n'y a aucune relation entre l'intensité de la coloration obtenue et la concentration de la solution barbiturique; on observe seulement une différence après

addition d'un excès d'ammoniaque. Le volume d'ammoniaque diluée nécessaire pour produire la décoloration dépend de la concentration barbiturique; mais il n'y a pas proportionnalité rigoureuse entre les deux facteurs, de sorte que le dosage colorimétrique n'est pas possible.

La réaction est nette et stable à partir de 7 milligr. de véronal ou 8 milligr. de gardenal dissous dans 1 cc d'alcool. La coloration se produit encore avec 7 dixièmes de milligr. environ, mais disparaît très rapidement.

L'ammoniaque employée doit être diluée : une dilution à 1/20 ne doit cependant pas être dépassée, et celle de 1/10 paraît être la plus convenable.

Les combinaisons des acides barbituriques avec la soude ou la diéthylamine donnent directement, par addition de sel de cobalt, une coloration légèrement mauve qui s'accroît encore lors de l'addition d'ammoniaque. Le sulfate de soude, et surtout l'acétate de zinc, ont une action empêchante.

Réaction de Desodt.

En cherchant à stabiliser la coloration de Parri dans les solutions très diluées de véronalides, Desodt a trouvé une réaction au cyanure double de cobalt et de potassium, dont voici le mode opératoire (11) :

2 ou 3 cc de solution alcoolique de barbiturique,
1 goutte d'azotate de cobalt à 10 p. 100,
1 goutte de cyanure de potassium N/10.

Agiter et ajouter une goutte d'ammoniaque diluée à 1/10.

On obtient une coloration variant du rose au rouge-groseille, suivant la concentration barbiturique de la solution essayée.

La coloration est plus stable et un peu plus sensible que celle de Parri. Avec 5 dixièmes de milligr. de véronal, on obtient encore une coloration nette, mais fugace.

Les réactions de Parri et Desodt permettent de reconnaître la présence d'un barbiturique. Lors de l'étude particulière du dial, nous décrirons une réaction colorée qui le différencie des autres barbituriques; lors de celle du gardenal, nous en exposerons plusieurs dues au groupement phényl; auparavant, nous allons voir comment les réactions microchimiques peuvent servir à l'identification des véronalides.

Réactions microchimiques.

MM. Van Italie et Van der Ween (69) ont publié des microréactions permettant l'identification du véronal, du luminal et du proponal par les précipités que donnent ces corps par leur combinaison avec l'argent ou le thallium.

M. Isnard a fait l'application de ces méthodes au dial (32).

Ces auteurs ont minutieusement décrit les cristaux particuliers obtenus par l'action sur les solutions sodiques ou ammoniacales des véronalides précédents du bichromate de potassium, du phosphate d'ammonium, de l'acétate de plomb, du nitrate de thallium et du nitrate d'argent.

Nous décrirons la méthode de Denigès, qui utilise les propriétés suivantes pour identifier microscopiquement les différents dérivés de la malonylurée :

Les barbituriques fournissent très facilement des combinaisons avec la soude et l'ammoniaque. Ces sels, très solubles dans un petit excès de base, cèdent leur acide dès que l'on acidifie suffisamment leurs solutions. Les véronalides ainsi libérés se présentent alors sous une forme de cristaux ou de groupements cristallins caractéristiques.

Voici la technique générale indiquée par Denigès (8) :

Une fraction de milligramme (quelques parcelles) du produit à identifier sont rassemblées au centre d'une lame de verre et pulvérisées, si elles ne le sont déjà, avec la pointe d'un agitateur en verre; si le dit produit est sous forme de comprimés, avec la pointe d'un canif on en râcle une petite quantité qu'on dispose de la même façon sur la lame de verre.

« Sur le petit amas ainsi formé, on ajoute une gouttelette d'ammoniaque dans laquelle le produit se dissout rapidement après mélange avec une baguette de verre.

« On aura soin, dans ce délayage, de ne pas étendre la préparation sur le verre ou de le faire le moins possible en lui laissant un diamètre ne dépassant pas 7 à 8 millimètres.

« Puis on porte au centre de la préparation une gouttelette d'acide sulfurique dilué au dixième en volume. Cela fait, sans recouvrir la préparation d'une

lamelle de verre, on l'examinera directement au microscope, à un grossissement d'environ 60 diamètres. »

Pour le véronal, on observe des lamelles rectangulaires isolées ou groupées;

Le gardenal ou luminal cristallise en oursins;

Le dial est caractérisé par des lamelles hexagonales habituellement régulières, isolées ou superposées à la façon du cholestérol hydraté;

L'allylisopropylmalonylurée par des lamelles hexagonales allongées ou des petits rhombes.

L'allonal, composé du corps précédent et de pyramidon, s'identifie en y décelant à la fois l'allylisopropylmalonylurée par les formes cristallines qui viennent d'être indiquées, et le pyramidon par les faisceaux de prismes jaunes allongés, rayonnant plus ou moins régulièrement autour d'un centre que donne avec lui l'acide picrique.

Pour le rutonal, en laissant simplement diffuser les deux liquides l'un dans l'autre, on obtient des lamelles imbriquées simulant des feuillages.

Desodt (11) a pratiqué ces réactions et reproduit dans sa thèse (page 36) les microphotographies qu'il a obtenues avec un grossissement de 75 à 150 diamètres. En plus, il a observé qu'une solution acétonique de véronal, évaporée à l'air libre sur lame de verre, laisse un dépôt qui, examiné au microscope, apparaît sous forme de beaux pinceaux arborescents, tandis que, dans les mêmes conditions, le dial et le gardenal ne donnent rien.

III. — ÉTUDE PARTICULIÈRE
DES PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES
DES PRINCIPAUX VÉRONALIDES

Véronal.

(P. M. 184 — P. F. 190°- 191°.)

Le véronal ou diéthylmalonylurée est le premier en date dans la famille des hypnotiques de la série barbiturique. Merck le prépara en 1903, sur les données de Fischer et Von Mering.

Il se présente sous la forme de cristaux incolores, inodores, à saveur légèrement amère.

Il se dissout dans 145 parties d'eau à 20° et dans 12 fois son poids d'eau bouillante. Il est très soluble dans l'éther, l'acétone, l'éther acétique, l'alcool chaud et les huiles. Il est difficilement soluble dans l'alcool froid, le chloroforme, le benzène et l'alcool amylique.

Sa solution aqueuse rougit faiblement le tournesol bleu.

Il se dissout en abondance dans les solutions alcalines même diluées de soude, de potasse, d'ammoniaque et de carbonates alcalins, en donnant des combinaisons salines que l'on peut isoler à l'état cristallisé (véronal sodique ou médinal); les solutions alcalines ainsi obtenues abandonnent un précipité de véronal par neutralisation par les acides.

Il est également soluble dans les solutions de bicarbonate de soude et présente les diverses réactions générales que nous avons indiquées.

Le Codex indique un essai de pureté : il doit se dissoudre dans l'acide sulfurique officinal (impuretés organiques) et ne pas laisser, par calcination à l'air libre, un résidu supérieur à 1/1.000 (traces de matières minérales).

Proponal ou Dipropylmalonylurée.

(P. M. 212 — P. F. 145°.)

Cristaux incolores, de saveur amère, solubles dans 1.640 parties d'eau froide et dans 70 parties d'eau bouillante.

Le proponal est facilement soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, le chloroforme.

Il présente les réactions générales déjà signalées.

Sonéryl ou Butyléthylmalonylurée.

(P. M. 212 — P. F. 123°)

Le sonéryl ou butyléthylmalonylurée se présente sous forme de fines aiguilles blanches prismatiques.

Il est inodore, légèrement amer et se dissout dans 300 parties d'eau froide et dans 100 parties d'eau bouillante.

Il est soluble dans la plupart des solvants organiques, sauf le sulfure de carbone et l'éther de pétrole.

L'alcool, l'éther acétique, le benzène, le tétrachlorure de carbone sont ses meilleurs dissolvants usuels. Dans l'alcool chaud, il est soluble en toutes proportions et à 15° au taux de 5 p. 100 environ.

Les solutions aqueuses sont légèrement acides au tournesol. Il se dissout dans les alcalis caustiques ou

carbonatés, en formant des sels solubles utilisables en thérapeutique. De même avec les bases organiques (amines, diamines), il forme des sels nettement plus solubles que l'acide lui-même. Avec la pipérazine, notamment, il forme un sel cristallisé fusible à 150°-155° et soluble dans 15 parties d'eau à 20° : ce sel contient une molécule d'acide pour une molécule de pipérazine.

Pour obtenir des solutions utilisables par voie hypodermique ou par voie buccale, il suffit d'opérer la dissolution à douce chaleur en présence d'un poids égal de carbonate de soude cristallisé ou d'un poids double de pipérazine; on peut ainsi dissoudre 5 centigrammes de sonéryl par centimètre cube.

Dial ou Diallylmalonylurée.

(P. M. 208 — P. F. 170°)

Il se présente en petits cristaux blancs, inodores, de saveur un peu amère. Peu soluble dans l'eau froide (1/625 de 17° à 20°), il est plus soluble dans l'eau bouillante (1/50). Sa solution aqueuse a une réaction légèrement acide au tournesol et neutre au rouge congo.

Le dial se dissout facilement dans les solutions diluées d'alcalis, difficilement dans celles de carbonates alcalins et pas du tout dans celles de bicarbonates.

A froid, il est peu soluble dans le benzène, se dissout dans 20 parties d'éther sulfurique et dans 30 parties d'alcool; il est très soluble dans l'acétone, l'alcool chaud et l'éther acétique, qui sont ses dissolvants de choix.

Le dial, comme le véronal, donne un sel monosodique soluble; il agit donc comme un mono-acide et, s'il n'y a pas de mélange, on peut le doser par volumétrie en milieu alcoolique avec la phénolphthaléine comme indicateur. L'indice d'iode pourrait également servir pour le dosage.

Sa solution aqueuse décolore l'eau de brome et l'eau iodée, par suite de la présence des fonctions éthyléniques des radicaux allyles.

Réaction spéciale au dial.

C'est également aux doubles liaisons des groupements allyles qu'est due la réaction suivante, mise au point par Lagarce (38) :

« Le réactif sulfovanillique (solution récente à 1/100 de vanilline dans l'acide sulfurique pur) donne, à chaud, avec la diallylmalonylurée, une coloration rouge-cerise, stable, qui ne se produit avec aucun des autres dérivés alcoylés de la malonylurée actuellement utilisés.

« Pour effectuer cette réaction, il suffit de traiter quelques cristaux de dial, déposés sur un verre de montre, par deux ou trois gouttes de réactif, et de chauffer légèrement sur le couvercle d'un bain-marie. Il apparaît rapidement des stries rouge-cerise, et peu à peu la coloration se développe dans tout le liquide.

« La coloration est également donnée par les solutions aqueuses, alcooliques ou éthérées de dial. Sur une petite quantité de la solution, placée dans un tube à essai, on verse goutte à goutte le réactif sulfovanillique; la plupart du temps, la coloration ne tarde pas

à se produire grâce à l'échauffement dû au mélange des liquides. Si, après l'addition d'un volume de réactif égal à deux ou trois fois le volume de solution de dial, la coloration n'apparaît pas, on porte l'essai au bain-marie. Dans ces conditions, les solutions alcooliques ou éthérées donnent, en l'absence de dial, une coloration verte dont il n'y a pas lieu de tenir compte.

« Un certain nombre de produits (alcool allylique, terpènes, menthol, camphre, etc.) fournissent avec le réactif sulfovanillique diverses colorations rouges. La réaction n'est donc pas spécifique du dial; mais elle peut être utilisée pour identifier ce produit dans la recherche toxicologique, quand on a, par la technique habituelle, isolé une trop petite quantité de dérivé barbiturique pour en prendre le point de fusion ou en former le dérivé xanthylé, ou lorsqu'on a affaire à un mélange de cristaux difficiles à caractériser.

« Nous avons vérifié qu'aucun des autres dérivés alcoylés de la malonylurée, actuellement utilisés, ne donnait cette réaction; en particulier, elle est négative avec l'isopropylallylmalonylurée (numal) qui contient un seul radical allylé.

« La réaction est très sensible, puisqu'un demi-milligramme de dial, dissous dans un peu d'eau, donne une coloration rouge parfaitement nette. »

Gardenal, Luminal ou Phényléthylmalonylurée.

(P. M. 232 — P. F. 172°.)

Le gardenal ou phényléthylmalonylurée se présente sous forme de poudre cristalline blanche, inodore, de

saveur légèrement amère. Peu soluble dans l'eau froide, il se dissout en plus forte proportion dans l'eau bouillante.

Il est soluble dans la plupart des solvants organiques, dans les alcalis et les carbonates alcalins, de la même façon que le véronal, mais plus lentement.

Son sel de sodium (luminal sodique) est très soluble dans l'eau, à laquelle il communique une réaction très alcaline; le luminal se précipite par addition d'acide. Ses solutions aqueuses peuvent être portées à l'ébullition au plus pendant deux minutes. Elles ne se maintiennent stables que pendant une dizaine de jours; au contraire, le phényléthylbarbiturate de diéthylamine est stable en solution aqueuse.

Le gardenal possède les réactions des véronalides; mais la présence d'un radical « phényle » permet d'obtenir des réactions spéciales qui le différencient des véronalides n'ayant pas ce groupement dans leur molécule.

Réaction de Guerbet-Clark.

On traite à chaud quelques centigrammes de produit par 5 gouttes d'acide azotique fumant. On alcalinise par de la lessive de soude diluée; on ajoute 0,10 d'hydrosulfite de soude solide. Le mélange est porté à l'ébullition, que l'on maintient jusqu'à disparition de l'odeur d'acide sulfureux. On refroidit, on ajoute 10 gouttes de solution de nitrite de sodium à 1/1.000, q. s. d'ammoniaque, puis 10 gouttes de solution ammoniacale de naphthol B. On obtient une belle coloration rouge.

Réaction de Ranwez.

En chauffant au bain-marie bouillant, pendant dix minutes, 0 gr. 10 du produit, 0,50 d'acide azotique et 2 cc d'acide sulfurique concentré, on obtient une solution jaune qui, refroidie et versée dans 10 cc d'eau froide, laisse déposer bientôt un précipité cristallin. Le mélange est alcalinisé par un excès d'ammoniaque; il y a dissolution du précipité et formation d'une intense coloration jaune (51).

Réaction de Ranwez et Génot.

On dissout 0 gr. 10 de luminal dans 2 cc d'acide sulfurique concentré et on ajoute 0 gr. 50 d'azotate de potassium. On chauffe au bain-marie bouillant pendant dix minutes, on laisse refroidir, puis on dilue prudemment avec 10 cc d'eau. Après refroidissement du mélange, il se forme un abondant précipité cristallin de nitro-luminal.

On le réduit en ajoutant un excès de zinc en poudre ou en grenaille. Il se produit un abondant dégagement d'hydrogène, et le nitro-luminal se dissout graduellement; mais si la dissolution tarde à se faire, on peut activer la réaction par addition d'alcool. Quand tout le nitro-luminal est dissous, sa transformation en amino-luminal est pratiquement complète.

On décante le liquide clair renfermant l'aminoluminal, on refroidit à 0° et on diazote par addition de 0 gr. 10 de nitrite de sodium dissous dans un peu d'eau.

La solution de sulfate de diazo-luminal obtenue, condensée avec différents phénols en milieu alcalin.

donne des colorations diverses : la réaction avec le naphthol B est la plus caractéristique.

A une petite portion de la solution obtenue on ajoute quelques parcelles de naphthol B; on agite pendant quelques instants, puis on alcalinise par addition de solution de soude : il se produit une coloration rouge-sang extrêmement intense par suite de la formation de B naphthol-azo-luminal (51).

Procédé de dosage de la Phényléthylmalonylurée.

Pour ce dérivé, la précipitation par le sulfate mercurique est régulière, ce qui permet un dosage indirect précis, en déterminant par différence le mercure disparu d'après la technique suivante indiquée par Fleury (23).

Mélanger :

Solution aqueuse ou alcoolique faible (20°) de luminal .	20 cm ³
Solution diluée (environ N/50) de sulfate mercurique..	5 —
Eau distillée q. s.	27 — 50

Après filtration ou centrifugation, on prélève 25 cc du liquide limpide (les 10/11) et l'on y titre le mercure de la façon suivante :

Filtrat	25 cm ³
K C Az N/10	10 —
Solution de KI à 10 %	2 —
Solution officinale d'ammoniaque . . .	2 —

On y verse goutte à goutte à l'aide d'une burette une solution de NO³Ag N/10 jusqu'à louche persistant soit *n* cc.

On prépare un témoin exactement dans les mêmes conditions (mais sans phényléthylmalonylurée) du volume de 27,5 cc, dont on prélève 25 cc pour y doser le mercure de la même façon, soit n_1 cc.

La différence ($n_1 - n$) donne, en centimètres cubes, N/50 la quantité de mercure disparu; cette quantité exprimée en grammes est donnée par la relation :

$$(n_1 - n) \times 0,020 \times \frac{1}{5}$$

Soit en milligrammes $(n_1 - n) \times 4$.

L'expérience ayant montré que le composé fourni dans ces conditions s'éloignait peu de la formule 3 AH. 2,5 HgO, si l'on pose acide barbiturique = AH, on a :

$$\begin{aligned} 3 \text{ AH} &= 232 \times 3 = 696 \text{ grammes} \\ 2,5 \text{ Hg} &= 200 \times 2,5 = 500 \text{ grammes.} \end{aligned}$$

un gramme de mercure disparu représente $\frac{696}{500}$ d'acide phényléthylbarbiturique, soit 1,39.

Le poids en milligrammes de luminal dans la prise d'essai est donc donné par la relation :

$$P = (n_1 - n) \times 4 \times 1,39 \times \frac{11}{10} = (n_1 - n) \times 6,14.$$

REMARQUES

1° La quantité d'acide phényléthylbarbiturique contenue dans la prise d'essai ne doit pas dépasser 30 à 35 milligrammes et ne doit pas être inférieure à 3 milligrammes.

2° Pour obtenir une solution diluée de sulfate mercurique d'un titre convenable, il suffit de diluer le réactif de Denigès à raison de 150 cc pour un volume total de 1.000 cc.

3° Ce réactif se prépare de la façon suivante :

Oxyde de mercure (jaune ou rouge)	50 gr.
Acide sulfurique pur ($d = 1,84$)	200 cm^3
Eau distillée	1.000 —

On mélange l'eau et l'acide dans un matras et, sans refroidir, on ajoute l'oxyde en agitant. On peut accélérer la dissolution en chauffant. Filtrer s'il y a lieu.

Par cette technique, qui dose le mercure disparu au moyen de la méthode cyano-argentimétrique de Denigès, l'auteur, M. P. Fleury (23), a obtenu de bons résultats, et l'écart entre les expériences a été de 3 ou 4 p. 100 seulement.

Rutonal ou Phénylméthylmalonylurée.

(P. M. 218 — P. F. 220°.)

C'est un produit cristallisé blanc, de saveur légèrement amère, à peine soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et les solutions alcalines.

Ses réactions sont celles déjà signalées, y compris celles de Guerbet-Clark et de Ranwez-Génot.

Prominal ou N-méthyl-Phényléthylmalonylurée.

(P. M. 246 — P. F. 176°.)

Le prominal se présente sous forme de cristaux incolores et insipides.

Il est difficilement soluble dans l'eau froide, plus facilement dans l'eau chaude. Sa solution aqueuse rougit légèrement le papier de tournesol bleu.

Il est peu soluble dans l'éther et le benzène, mais il se dissout bien dans l'alcool bouillant et les lessives alcalines étendues.

Réactions d'identité.

0,05 de prominal mélangés à 0,20 de bicarbonate de soude anhydre et chauffés dans un tube à essai produisent des vapeurs à odeur caractéristique, bleuisant le papier rouge de tournesol humide.

0,10 de prominal se dissolvent sans coloration dans 1 cc d'acide sulfurique pur ($d = 1,84$).

0,20 de prominal se dissolvent entièrement et sans coloration dans 1 cc de lessive normale de soude additionnée de 4 cc d'eau.

La calcination de 0,20 de prominal ne donne aucun résidu pondérable.

Dosage du prominal.

La solution, préparée à chaud, d'un gramme de prominal dans 50 cc d'alcool est titrée par une solution normale de soude caustique avec la phénolphtaléine comme indicateur.

1 cc de solution normale de soude $= 0$ gr. 2461 de prominal.

IV. — PRÉPARATION DE QUELQUES VÉRONALIDES USUELS

On prépare les acides dialcoylbarbituriques symétriques par la méthode générale, qui consiste à condenser les éthers dialcoylmaloniques avec l'urée en présence d'un catalyseur, qui est le plus souvent l'éthylate de sodium.

Quant aux éthers dialcoylmaloniques dissymétriques, on les obtient en alcoylant successivement le malonate d'éthyle par le bromure ou l'iodure d'alcoyle à poids moléculaire le plus élevé, puis par l'autre.

A) Préparation d'un véronalide alcoylé symétrique.

Préparation du véronal.

1° On peut préparer le véronal par action de l'urée sur le diéthylmalonate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium.

Il y a élimination de deux molécules d'alcool éthylique entre une molécule d'urée et une molécule de diéthyl-malonate d'éthyle, en même temps qu'il se forme une molécule de véronal.

Pour pratiquer cette réaction, on utilise le mode opératoire suivant :

« On mélange 20 parties d'éther malonique avec 50 parties d'alcool éthylique et 6 parties d'urée. On ajoute, en une fois, 4,6 parties de sodium et 50 parties d'alcool éthylique. On fait bouillir à reflux pendant quatre heures. On chauffe ensuite au bain d'huile à 115°. On évapore l'alcool, après neutralisation exacte. Le

résidu solide est repris par de l'eau très légèrement acidulée par de l'acide chlorhydrique. On abandonne à basse température pendant douze heures; le véronal cristallise, et on le purifie par une recristallisation dans l'alcool à 80°. » (M. PASTUREAU, *Cours de Pharmacie chimique*, p. 108, 1929.)

2° On peut également préparer le véronal par condensation de l'acide diéthylmalonique avec l'urée en présence d'oxychlorure de phosphore. Pour cela, on chauffe au bain-marie 9 parties d'acide diéthylmalonique avec 6 parties d'urée et 6 parties d'oxychlorure de phosphore. Il se dégage de l'acide chlorhydrique et il se forme de l'acide phosphorique. On lave le produit de la réaction avec un peu d'eau, on reprend le résidu par l'eau bouillante et on fait cristalliser. (ANDOUARD et PASTUREAU, 1.)

3° On peut aussi employer le procédé Einhorn :

On prépare l'amide de l'éther diéthylmalonique par action de l'ammoniac sur l'éther malonique; puis cette amide est chauffée avec COCl^2 au bain-marie pendant deux heures, et le produit obtenu est purifié par les méthodes habituelles.

B) Préparation d'un véronalide alcoylé dissymétrique.

Préparation du sonéryl.

On le prépare par un procédé analogue à celui décrit pour le véronal, en passant par les stades suivants :

1° Préparation du monobutylmalonate d'éthyle par action du malonate d'éthyle monosodé sur l'iodure ou le bromure de butyle;

2° Formation du butyl-éthyl-malonate d'éthyle en faisant réagir le bromure d'éthyle sur le dérivé précédent, préalablement sodé au moyen de l'éthylate de sodium;

3° Condensation du butylmalonate d'éthyle avec l'urée en présence d'éthylate de sodium;

4° Purification du produit par cristallisation dans l'eau.

On utilise le mode opératoire suivant (TIFFENEAU (M.) et M.-F. LAYRAND, 67) :

1° *Préparation de l'éther butyléthylmalonique.*

« On prépare d'abord l'éther monobutylmalonique, qu'on traite ensuite par le bromure d'éthyle.

« Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant, on prépare l'éthylate de sodium en introduisant 23 gr. de sodium dans 250 gr. d'alcool absolu;

« Quand le liquide est devenu homogène, on fait tomber peu à peu 160 gr. d'éther malonique : il y a formation d'un précipité, puis la masse s'échauffe et le tout passe en solution; mais, par refroidissement, le liquide se prend en une masse gélatineuse. On ajoute alors, peu à peu, 195 grammes d'iodure de butyle normal qui réagit vivement; puis on achève la réaction en chauffant au bain-marie bouillant, jusqu'à ce que le liquide alcalin soit devenu neutre. On distille alors l'alcool, et le résidu additionné d'eau est épuisé à l'éther. Après évaporation de l'éther, on rectifie dans le vide le butylmalonate d'éthyle, qui bout à 134°-138° sous 20 millimètres.

« On procède alors à l'éthylation. On prépare comme ci-dessus l'éthylate de sodium, et on y ajoute, en une seule fois, 216 gr. d'éther butylmalonique. On laisse refroidir et on fait tomber en deux ou trois fois 120 gr. de bromure d'éthyle. On chauffe au bain-marie bouillant jusqu'à réaction neutre, puis on distille à nouveau l'alcool. Le produit résiduel isolé comme ci-dessus est rectifié dans le vide : il distille vers 140°-145° sous 15 millimètres.

« Ce produit contient parfois de petites quantités d'éther dibutylmalonique et même d'éther diéthylmalonique. Le plus souvent, il est suffisant pour préparer l'acide butyléthylbarbiturique destiné aux usages thérapeutiques. »

2° Condensation du butylmalonate d'éthyle avec l'urée.

« Dans une solution d'éthylate de sodium obtenue avec 23 gr. de sodium et 250 gr. d'alcool absolu, on verse une solution alcoolique contenant 30 gr. d'urée et 120 gr. d'éther butylmalonique dissous dans 250 cc d'alcool absolu; on chauffe à l'autoclave à 110°-120° pendant cinq ou six heures.

« Le sel sodique de l'acide butyléthylbarbiturique se sépare par refroidissement; on peut séparer ce sel et aciduler par HCl sa solution aqueuse, pour en isoler l'acide barbiturique; mais on peut également, après neutralisation exacte, distiller l'alcool, reprendre le résidu par une petite quantité d'eau et aciduler par HCl. Il se sépare une masse parfois un peu huileuse qui se concrète peu à peu. Le produit brut est purifié

par cristallisation dans l'eau. On dissout 10 ou 11 gr. par litre d'eau bouillante et, par refroidissement, il se sépare environ 6 gr. d'un produit qui fond exactement à $122^{\circ}5-123^{\circ}$ lorsqu'on est parti d'un produit pur.

« Lorsque le produit est souillé d'acide dibutylbarbiturique, celui-ci, peu soluble dans l'eau, se sépare très facilement d'une solution aqueuse, même plus diluée que celle indiquée ci-dessus. »

c) Préparation d'un véronalide arylé.

Préparation du luminal ou gardenal.

On le prépare par les procédés généraux, à partir de l'éther phényléthylmalonique.

Cet éther ne peut se préparer en arylant le carbone négatif de l'éther malonique, car le bromure de phényle, comme tous les dérivés halogénés dans le noyau, est très stable et ne réagit pas sur l'éther malonique sodé (M. PASTUREAU, *Cours de Pharmacie Chimique*, p. 111, 1929).

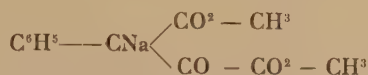
On commence par préparer l'éther phénylacétique. Pour cela, on traite le chlorure de benzyle par le cyanure de sodium, et l'hydratation du nitrile ainsi obtenu conduit à l'acide phénylacétique; ce dernier, éthérifié par l'alcool méthylique, donne l'éther phénylacétique.

1° On peut traiter l'éther phénylacétique par le brome, puis par le cyanure de potassium, saponifier et éthérifier; on obtient ainsi l'éther phénylmalonique qu'on alcoyle par le sodium et l'iodure d'éthyle (M. PASTUREAU, *Cours de Pharmacie Chimique*, p. 111, 1929).

Il suffit ensuite de le condenser avec l'urée, en opérant comme dans le cas du véronal.

2° On peut aussi condenser l'éther phénylacétique avec l'oxalate de méthyle en présence de sodium et d'alcool méthylique (Brevet Poulenc, 1920).

On obtient un dérivé sodé de formule :



Par action de l'acide sulfurique, l'atome de sodium est remplacé par un atome d'hydrogène, et l'on obtient l'éther correspondant.

En distillant ce produit à 150°-160° sous une pression de 10 millimètres, il y a perte de CO et formation d'éther phénylmalonique qu'on alcoyle comme précédemment. La condensation avec l'urée fournit la phényléthylmalonylurée (LEBEAULT et COURTOIS, 39).

V. — PHARMACOLOGIE DES VÉRONALIDES ET COEFFICIENT DE MEYER-OVERTON

Les véronalides présentent tous les caractères physiques des bons hypnotiques. Ils dialysent rapidement à travers les membranes de collodion riciné à 3 %. Ils sont peu solubles dans l'eau, très solubles dans les lipoides (ANDOUARD et PASTUREAU, 1).

Meyer et Overton ont étudié ces propriétés et ont montré que la puissance de l'action narcotique des

véronalides dépend d'une part de leur affinité mécanique avec les lipoides et, d'autre part, de leur affinité avec les autres constituants des cellules, en particulier avec l'eau. Le pouvoir hypnotique des barbituriques suit donc « leur coefficient de partage », qui détermine leur répartition dans un mélange d'eau et de matières grasses.

In vitro, on étudie le coefficient de partage entre l'huile et l'eau : c'est le rapport de la quantité de substance dissoute par l'huile, après agitation de celle-ci avec un égal volume d'une solution aqueuse de la substance et de la quantité restant dans l'eau après cette agitation.

Pour déterminer ce coefficient, on opère de la façon suivante :

Un volume déterminé de solution aqueuse de titre connu du véronalide considéré est mis en contact avec un volume égal d'huile d'olive; le mélange est agité fréquemment pendant quelques heures. On laisse reposer; la partie aqueuse est décantée et filtrée, puis une quantité aliquote en est évaporée. Le titre en hypnotique ainsi obtenu, retranché de la quantité dissoute dans l'eau au début de l'expérience, indique celle retenue en dissolution dans l'huile, et le rapport des deux chiffres fixé de cette façon constitue le coefficient de Meyer-Overton, toutes ces opérations étant faites à une température déterminée, en général à 15°.

Les courbes du coefficient de Meyer-Overtin suivent assez bien celles du pouvoir hypnotique; elles croissent, en effet, toutes deux jusqu'aux termes en C^{10} et C^{11} , puis elles décroissent ensuite régulièrement.

La molécule de la malonylurée peut être désignée sous le nom d'hypnogène, et la variation des propriétés hypnotiques de ses différents dérivés peut s'expliquer, par le fait que les divers radicaux substitués ou hypnophores interviennent pour modifier les solubilités de ces corps dans les liquides de l'organisme, contribuer à leur pénétration plus ou moins intense dans les cellules vivantes et influencer la valeur des coefficients de Meyer-Overton.

Comme l'a fait observer M. Tiffeneau, ces coefficients ne sauraient être considérés en valeur absolue, mais seulement en valeur relative par rapport aux divers termes d'une même série.

CHAPITRE II

LOCALISATION DANS L'ORGANISME ET ÉLIMINATION RECHERCHE DES VÉRONALIDES DANS LES VISCÈRES, L'URINE ET LE SANG

I. — LOCALISATION DANS L'ORGANISME

« L'étude de la localisation des hypnotiques est particulièrement importante pour le toxicologue; mais elle est susceptible de fournir aussi des renseignements fort intéressants au point de vue de l'activité pharmacologique de ces composés (29). » Elle permet notamment de savoir sur quels organes ces produits se fixent et, d'après les recherches des véronalides dans le sang et sur le cadavre, il est permis de conclure qu'ils sont véhiculés en majeure partie par les hématies et qu'ils se fixent électivement sur les centres nerveux, cerveau et moelle; contrairement au sulfonal, leur fixation dans le foie est faible; cependant, étant donné le rôle antitoxique de cet organe, il constitue une barrière dont il ne faut pas méconnaître l'importance en toxicologie et, le plus souvent, il y aura intérêt à y rechercher les dérivés de la malonylurée.

La concentration dans le sang varie selon la quantité d'hypnotique ingérée et le moment où la saignée est faite. La présence de véronalide dans le sang après absorption *per os* est beaucoup plus durable qu'après injection intra-veineuse, et on a pu encore en déceler dans le sang d'un sujet à la cinquantième heure de l'intoxication par l'absorption d'une dose mortelle (LAGARCE, 37). Dans le traitement des intoxications barbituriques, il faudra donc recommander de faire des saignées abondantes, comme nous le verrons plus loin.

D'autre part, l'étude de l'élimination des véronalides permet de voir comment il est possible de l'activer dans les cas d'intoxication, d'apprendre ce que ces corps deviennent dans l'organisme, de régler leur posologie de façon à éviter leur accumulation.

L'élimination de ces composés se fait principalement par le rein (FABRE, 16) ; mais, en raison de leur fixation énergique sur les centres nerveux, elle est très lente : on peut en retrouver des quantités appréciables dans l'urine dix jours après leur administration, et l'augmentation de la diurèse ne favorise pas sensiblement leur élimination (16).

Pour les véronalides, les recherches toxicologiques devront donc porter sur l'urine, le sang et les viscères (cerveau et foie en particulier) ; plus rarement sur le contenu gastrique et le liquide céphalo-rachidien. Nous commencerons cette étude par la recherche dans les viscères.

II. — RECHERCHES DES VÉRONALIDES DANS LES VISCÈRES

Dans une recherche toxicologique générale, les véronalides se trouvent dans « l'éther acide », d'où l'on peut les extraire par les solvants.

Dans la recherche particulière des véronalides dans les viscères, deux procédés donnent satisfaction et des résultats concordants : le procédé de Stass-Otto-Ogier, modifié par Chéramy et Lagarce (5), et le procédé de Fabre (16-17).

a) On connaît le principe de la méthode classique de recherche toxicologique de Stass-Otto-Ogier : les viscères, finement pulpés, sont traités au bain-marie, pendant plusieurs heures, par une ou plusieurs fois leur poids d'alcool à 95° additionné d'acide tartrique. Après filtration et plusieurs reprises par l'alcool absolu, on évapore l'alcool à température peu élevée ou, mieux, dans le vide. L'extrait aqueux acide est purifié par l'éther de pétrole; on l'épuise ensuite par l'éther sulfurique en milieu acide pour la recherche des hypnotiques et des glucosides, puis en milieu alcalin pour la recherche des alcaloïdes.

Lors de l'épuisement en milieu acide, les barbituriques passent en solution éthérée et l'évaporation de l'éther sulfurique laisse un résidu plus ou moins cristallisé. Pour le purifier, ce résidu est repris par de l'eau chaude, et la solution aqueuse obtenue est maintenue une demi-heure au bain-marie bouillant, en présence d'un peu de noir animal (FABRE, 19). On répète ce

traitement jusqu'à l'obtention d'une solution aqueuse incolore; on filtre, et il suffit alors de concentrer et de laisser cristalliser. On peut aussi purifier le résidu par la formation et l'hydrolyse du dérivé xanthylé, comme nous le verrons à propos de l'urine.

Cette méthode a de sérieux inconvénients : elle exige de nombreuses reprises par l'alcool absolu pour obtenir un extrait convenablement purifié; on est souvent gêné par des émulsions tenaces lors de l'épuisement par l'éther des liqueurs aqueuses provenant de l'évaporation de l'alcool, et il est nécessaire de procéder à plusieurs purifications du résidu par le noir animal.

b) M. Fabre (16) a préconisé la protéolyse aseptique des organes par action diastasique pour obtenir des liquides filtrant rapidement et se prêtant mieux à l'épuisement par les solvants.

« Les organes, convenablement pulpés, sont délayés dans cinq parties d'eau distillée, et le mélange est porté à l'ébullition quelques instants. On laisse refroidir à 50°-55°, et le produit, transvasé dans un flacon à large ouverture, est soumis à l'action de la pancréatine ajoutée au mélange dans la proportion d'un gramme pour 50 grammes de pulpe. Après un séjour de dix à douze heures à l'étuve à 50°-55°, la protéolyse est pratiquement complète. On porte à l'ébullition et l'on sépare le résidu par centrifugation ou filtration. Le liquide ainsi obtenu, parfaitement limpide, est traité en milieu acide par l'éther, soit par agitation, soit au moyen de l'appareil à épuisement continu de MM. Fayolle et Lormand, sans qu'il y ait

à craindre d'émulsions tenaces, comme on en observe fréquemment au cours de semblables manipulations. Par distillation du solvant, on obtient en général un résidu cristallisé d'une pureté telle qu'il peut être soumis directement à l'action des réactifs caractéristiques des produits étudiés. »

L'auteur a vérifié que l'action de la pancréatine sur les véronalides était nulle et que, par cette méthode, leur extraction était sensiblement quantitative. Il insiste sur l'ébullition précédant l'attaque trypsique, nécessaire pour détruire l'antitrypsine qui s'opposerait à la protéolyse; il termine la description de son mode opératoire par une purification du résidu au moyen de noir animal et s'est assuré que le noir utilisé ne retenait pas de véronal.

« Afin de séparer les impuretés entraînant une erreur par excès, le résidu a été repris par l'eau au bain-marie, en présence de noir animal, et la solution aqueuse évaporée a fourni un produit cristallisé incolore. Celui-ci, après dessiccation, a été pesé; puis on a effectué sur lui les réactions caractéristiques des dérivés barbituriques. »

Dans sa thèse (pages 26-27), Lagarce (37) signale que par cette méthode il n'a pas toujours obtenu de bons résultats :

« On opère à chaud en milieu aqueux dilué, ce qui charge le liquide d'épuisement d'une grosse quantité d'impuretés qui seraient insolubles dans l'alcool.

« Nous avons remarqué qu'il se forme souvent un coagulum, provenant sans doute d'une protéolyse in-

complète, quand on porte à l'ébullition le liquide de digestion. D'autre part, lors de l'acidification du liquide refroidi, il se forme un précipité volumineux, dont le lavage est difficile et qui risque de causer des pertes, principalement si l'on a opéré en solution assez concentrée. »

Pour ces raisons, avant d'épuiser par l'éther en milieu acide, Lagarce (37) a trouvé avantage à :

« Saturer de sulfate d'ammoniaque le liquide soumis à l'ébullition après l'action de la pancréatine, laisser déposer, puis filtrer.

« Acidifier alors faiblement et avec précaution, avec de l'acide chlorhydrique étendu, afin d'éviter la précipitation des produits de désintégration des albuminoïdes et opérer en milieu suffisamment dilué pour que l'addition d'éther ne produise pas de précipité dans la solution à épuiser. »

En opérant la saturation par le sulfate d'ammoniaque, « on a ainsi précipité les albumoses, rendu le milieu plus dense, donc plus facile à épuiser à l'éther et moins susceptible de précipiter par addition d'acide » (37).

Avant d'accepter ces conclusions, il est permis de se demander si l'auteur a bien suivi dans ses détails la méthode préconisée par M. René Fabre. En effet, la pancréatine renferme plusieurs ferments solubles, parmi lesquels les plus importants sont la trypsine, qui agit sur les matières protéïques, pour donner les protéoses (albumoses et peptones), la diastase pancréatique, qui hydrolyse et saccharifie les matières amyla-

cées, et la stéaptase ou lipase pancréatique, qui émulsionne les graisses neutres et les dédouble partiellement en glycérine et acides gras.

Or, la trypsine perd son activité à une température supérieure à 50°; par ailleurs, la pancréatine est hygrométrique et doit être conservée à l'abri de la chaleur et de l'humidité, en flacons bouchés et paraffinés. Comme l'indique le Codex (page 446), « il est bon d'en faire de temps en temps l'essai dans des conditions bien déterminées de réaction du milieu, de dilution, de température et de durée » (GUILLOT, 31, p. 272-274). Un gramme de pancréatine doit digérer au moins 50 grammes de fibrine essorée ou 12 gr. 50 de fibrine sèche; l'essai se fait en milieu neutre et à l'étuve à 50°. Tous les acides minéraux ou organiques retardent son action et elle devient inactive avec 0,05 % d'acide exprimé en HCl; l'optimum d'activité de la pancréatine se trouve entre 0,2 et 0,3 % de CO^3Na^2 , ce qui s'explique parce que le suc pancréatique s'écoule dans un milieu alcalin.

Donc, en résumé, dans la méthode de Fabre il faut respecter les trois conditions suivantes :

1° La température de 50°-55° est un maximum à ne jamais dépasser;

2° La quantité d'un gramme de pancréatine pour 50 grammes de pulpe est une quantité minimum; le produit employé doit être de titre Codex;

3° L'ébullition après protéolyse est nécessaire pour fournir, après centrifugation ou filtration, un liquide limpide se prêtant bien aux manipulations.

On peut se demander si Lagarce a bien rempli ces trois conditions, notamment la dernière, comme nous allons le montrer en citant textuellement la description détaillée du mode opératoire qu'il a suivi pour le sang (LAGARCE, 37, p. 51 et 52), cette méthode y étant applicable comme nous le verrons plus loin.

« On prend 180 cc. de sang total provenant de la saignée pratiquée à la vingtième heure. On dilue soigneusement dans 900 gr. d'eau distillée. Le mélange est porté à l'ébullition quelques instants pour détruire l'antitrypsine. On laisse refroidir à 50°-55° et on ajoute 4 gr. de pancréatine, en agitant. On laisse 12 heures à l'étuve à 50°-55°; quand la protéolyse est achevée ou qu'il ne reste plus, dans la masse, de caillots non dissous, on filtre. Le liquide limpide obtenu est partagé en deux portions de 500 cc. chacune.

A) « Une portion est saturée de sulfate d'ammoniaque, il se forme un précipité. On laisse déposer deux heures environ et on filtre. On acidifie alors par l'acide chlorhydrique dilué et on épuise trois fois à l'éther.

« On lave l'éther avec très peu d'eau; on dessèche sur du sulfate de soude anhydre. On évapore l'éther et on fait cristalliser le résidu dans l'eau.

« On obtient ainsi 0 gr. 031 de véronal, ce qui correspond à une teneur de 0 gr. 34 par litre de sang.

B) « La deuxième portion de 500 cc., correspondant à 90 cc. de sang, est acidulée directement par l'acide chlorhydrique dilué. Il se forme un coagulum volumineux de substances albuminoïdes. On filtre et lave soi-

gneusement à l'eau. Le filtrat jaune citron épuisé par l'éther ne donne, après purification, que 0 gr. 0055 de véronal, soit une teneur de 0 gr. 061 par litre de sang.

« On constate que la coagulation massive des albuminoïdes du sang a retenu la presque totalité du véronal. Si l'on agite directement avec l'éther, sans filtrer, les émulsions tenaces qui se forment rendent cette méthode impraticable. »

Pour éviter des résultats semblables, il y aurait sans doute intérêt à :

1° Forcer la dose de pancréatine, la titrer au préalable; et maintenir, sans la dépasser, une température de 50°, afin d'obtenir une désintégration aussi complète que possible;

2° Faire bouillir après protéolyse, comme le recommande M. Fabre; puis filtrer ou centrifuger à chaud.

En opérant à froid la saturation par le sulfate d'ammoniaque, Lagarce a pu précipiter des albuminoïdes non transformés (protéolyse insuffisante); mais, dans ces conditions, la précipitation des albumoses est très incomplète.

Si, après une opération bien conduite, il y a vraiment intérêt à saturer de sulfate d'ammoniaque la solution obtenue, on devrait opérer cette saturation à l'ébullition, afin d'obtenir une bonne précipitation des albumoses, filtrer à chaud, d'autre part, et épuiser le précipité par un solvant convenable afin de ne pas s'exposer à des pertes sensibles de barbiturique.

En tous cas, il est certain qu'après une protéolyse suffisante, la solution obtenue ne devrait renfermer que des protéoses (albumoses et peptones) ; elle ne devrait donc précipiter ni par ébullition ni par addition d'acide chlorhydrique. Dans ces conditions, les avantages d'une saturation par le sulfate d'ammoniaque semblent discutables.

Application au cerveau.

Chacune des deux méthodes décrites est applicable ; mais, le cerveau étant très riche en lipoïdes et en cholestérine, les liquides d'extraction aqueux ou alcooliques sont troubles ou laiteux, par suite de l'émulsion des matières grasses, des lipoïdes et de la cholestérine.

Dans ce cas, M. Fabre (16) recommande de centrifuger, d'acidifier légèrement et d'agiter avec un peu de chloroforme qui détruit l'émulsion :

« Après centrifugation et lavage convenable à l'eau, on obtient un liquide pouvant être soumis, sans crainte d'émulsion et de perte sensible, à l'action des solvants. »

Lagarce préfère pratiquer une double purification, en milieu acide par l'éther de pétrole, ensuite en milieu alcalin par l'éther sulfurique ; ce mode opératoire donne de très bons résultats, d'autant plus que le véronal est pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole, et pour les autres barbituriques tels que le dial, gardenal, sonéryl, la solubilité est toujours inférieure à 0 gr. 001 %, donc tout à fait négligeable.

La solution acide à purifier est agitée avec un excès d'éther de pétrole. On laisse reposer et l'on décante :

le solvant entraîne la majeure partie des acides gras, lipoides et cholestérols. On alcalinise alors faiblement par de la soude diluée, et l'on épuise à l'éther sulfurique qui complète la purification. La solution alcaline retient les dérivés barbituriques à l'état de sels de sodium, et la deuxième séparation se fait bien, car l'éther détruit les émulsions résiduelles provoquées, même en milieu acide, par l'éther de pétrole.

Cette méthode a l'avantage d'être générale, de ne pas exiger de centrifugeuse et de ne causer aucune perte sensible du produit à purifier.

Application au foie.

Lorsque l'organe traité est le foie, l'épuisement est très laborieux. Les acides et les sels biliaires passent en solution dans l'alcool et dans l'eau, et, comme la bile a un très grand pouvoir émulsionnant, il se forme des émulsions persistantes très difficiles à détruire, même si l'on possède des centrifugeuses de gros calibre.

Chéramy (5) a constaté qu'il était possible d'éliminer la plus grande partie de ces produits perturbateurs en additionnant la solution aqueuse à épuiser de quelques centimètres cubes de solution de chlorure de baryum à 10 %. « Pour éviter un excès de baryum, cette solution doit être ajoutée goutte à goutte, en s'arrêtant lorsqu'une nouvelle addition ne donne plus aucun précipité. Par filtration ou centrifugation, on sépare les composés barytiques insolubles et, au besoin, on précipite dans le liquide clair l'excès de baryum par quelques gouttes d'acide sulfurique dilué. De

toutes façons, on obtient, après filtration, une liqueur limpide se prêtant bien aux extractions par les solvants volatils. »

Par le chlorure de baryum, la majeure partie des produits émulsionnants se sont précipités avec les taurocholates, glycolates et savons de baryum. D'autre part, l'auteur s'est assuré que les dérivés barbituriques usuels n'étaient pas précipités par le chlorure de baryum, ni entraînés au cours de la précipitation et de l'élimination barytique; on les retrouve en totalité dans le filtrat.

Cette technique générale permet d'éviter les émulsions tenaces qui se produisent surtout dans la méthode de Stass-Otto-Ogier lors de l'épuisement par les solvants volatils; elle est particulièrement intéressante pour purifier les extraits hépatiques.

III. — RECHERCHE DES VÉRONALIDES DANS L'URINE

C'est dans l'urine que l'extraction des véronalides est la plus efficace, la plus abondante et la plus commode à la fois sur l'organisme vivant et sur le cadavre. Les barbituriques sont en effet toujours éliminés en nature par l'urine; une des premières choses à faire dans une expertise toxicologique est donc de retirer soigneusement le contenu de la vessie pour le soumettre à l'analyse. Si l'intoxiqué est dans le coma, on doit le sonder immédiatement, car on trouve encore l'hypnotique dans l'urine, alors qu'il n'y en a plus dans le sang.

Dès l'emploi du véronal, MM. Fischer et Von Mering se sont proposé de déterminer ce qu'il devenait dans l'organisme; ils ont constaté que la plus grande partie de ce médicament passait inaltéré dans l'urine et ils ont procédé à son extraction (22). Depuis, de nombreux auteurs ont repris la question d'une façon plus générale et les principaux travaux à mentionner en France sont notamment ceux de MM. René Fabre (18-19), R. Fabre et P. Frédet (16-17), P. Fleury et Guinebault (24), M. Délépine (12), Van Italie et Steenhauer (70), Kohn Abrest (45), Tardieu (63), Lagarce (37), et Charles Desodt (11).

Nous décrivons les méthodes employées par Fischer et Von Mering, Kohn-Abrest, Fabre, et surtout celle de Desodt qui semble la meilleure.

Avant de décrire chaque méthode en particulier, nous allons exposer auparavant les principes généraux que l'on peut appliquer lors de la recherche des véronalides dans l'urine : cette recherche comprend en général quatre opérations principales :

- 1° Défécation de l'urine;
- 2° Extraction du barbiturique;
- 3° Sa purification et son dosage;
- 4° Son identification.

1° Défécation de l'urine.

Deux déféquants méritent d'être retenus : le sous-acétate de plomb employé pour déféquer l'urine dans

la méthode classique suivie par Fabre, et le ferrocyanure double de zinc et de potassium employé avec avantage par Charles Desodt.

Les autres déféquants, notamment l'acétate neutre de plomb ou réactif de Courtonne, conseillé par Fleury et Van Italie, donnent un extrait éthéré qui n'est plus négligeable. Il est nécessaire de le purifier par des manipulations assez longues qui diminuent le rendement par les pertes inévitables qu'elles entraînent.

Dans les méthodes de Fischer et Von Mering et celle de Kohn-Abrest, où l'urine n'est pas déféquée, nous verrons également que la purification est plus laborieuse et plus compliquée que dans celle de Fabre et surtout de Desodt.

2° Extraction.

Pour l'extraction, le solvant employé est l'éther; Van Italie et Steenhauer avaient proposé l'éther acétique qui a un pouvoir dissolvant supérieur à celui de l'éther sulfurique. « C'est ainsi qu'un gramme de véronal se dissout dans 8 gr. 9 du premier et dans 18 gr. 7 du second. » Mais, quel que soit le solvant volatil, il faut toujours en user un très grand volume et faire trois, quatre ou cinq épuisements; pour cette raison, l'éther sulfurique est préférable, parce qu'il est d'usage courant et de prix modéré. D'ailleurs, pour l'extraction dans les viscères, on lui donne également la préférence, car avec l'éther acétique on obtient des émulsions beaucoup plus tenaces qu'avec l'éther ordinaire.

3° Purification.

On opère la purification sur le résidu obtenu après distillation de l'éther, préalablement desséché sur du sulfate de soude anhydre.

La méthode la plus souvent utilisée est la reprise de ce résidu par de l'eau chaude au bain-marie bouillant, en présence de noir animal pendant une durée variable suivant les auteurs. Ce traitement est répété jusqu'à obtention d'un produit susceptible d'être identifié; mais il est souvent l'origine de grosses erreurs. Les résultats de la purification varient selon les qualités du noir animal employé. Tous les noirs ne conviennent pas et il faut les essayer sur des solutions titrées de véronalides additionnées d'impuretés diverses, et vérifier aussi que « leur coefficient d'absorption barbiturique » est nul.

Desodt a constaté à plusieurs reprises que, malgré une dessiccation assez prolongée, l'éther maintenait en dissolution des traces de sulfate de soude que l'on retrouve dans le résidu éthéré : « Ce cas était surtout la règle quand, l'excès de plomb du défécât urinaire étant très faible, l'addition de solution saturée de sulfate de soude risquait d'être exagérée (11). » Il a reconnu l'avantage que présentait un traitement alcoolique du résidu éthéré. Par ce moyen, il obtient très rapidement un barbiturique généralement pur; il élimine de nombreuses causes d'erreurs, et le dosage effectué devient sûr et rapide.

Par la formation des dérivés xanthylés et leur hydrolyse (Fabre, 18), on peut également obtenir un produit

très pur à partir d'un résidu souillé, que ce résidu provienne de la recherche dans l'urine, dans le sang ou dans les viscères. Il suffit d'opérer de la façon suivante :

a) FORMATION DU DÉRIVÉ XANTHYLÉ.

Le résidu à purifier, en général coloré en jaune, est introduit dans un petit tube à essai et dissous dans un peu d'acide acétique, de façon à obtenir une solution à peu près à 1/10, qui se fait rapidement à la température du bain-marie. On ajoute une quantité de xanthidrol environ deux fois plus grande que celle du résidu mis en œuvre. Le mélange est maintenu une minute au bain-marie et la solution est abandonnée au refroidissement. Il se forme un précipité cristallisé que l'on sépare avec précaution au bout de deux ou trois heures. Après lavage à trois reprises avec un peu d'alcool à 95° bouillant et dessiccation, on obtient un dérivé xanthylé d'où l'on peut, par hydrolyse, obtenir le barbiturique cherché à l'état pur.

b) HYDROLYSE DU DÉRIVÉ XANTHYLÉ.

« Un gramme de dérivé dixanthylé, par exemple, est traité par 5 cc. d'alcool chlorhydrique à 1/5 à reflux pendant une heure; il se dissout en donnant une liqueur vert foncé. On dilue dans 25 cc. d'eau distillée. Il se forme un abondant précipité incolore. On alcalinise par de la soude à 1/10 qui en dissout une partie, et en particulier le composé barbiturique libéré.

« On élimine par agitation à l'éther les parties insolubles constituées par du xanthane et des substances

amorphes formées par la décomposition du xanthidrol. Après trois épuisements à l'éther, la liqueur alcaline est acidifiée à l'acide sulfurique dilué. Le barbiturique, déplacé, est dissous par trois épuisements à l'éther. La solution étherée laisse par évaporation l'hypnotique à l'état pur. »

Le rendement est excellent, mais non quantitatif : les dérivés dixanthylés de la malonylurée sont, en effet, légèrement solubles à chaud dans l'acide acétique et l'alcool à 95° et, lors de l'hydrolyse, il y a aussi une perte légère.

Cette méthode, qui est longue, est surtout indiquée pour purifier un extrait très souillé provenant de l'extraction dans les viscères.

4° Identification.

On peut d'abord caractériser la présence d'un véronalide par les réactions de Parri et de Desodt.

Si le produit est pur, prendre son point de fusion ; dans le cas contraire, prendre celui de son dérivé xanthylé.

On peut aussi procéder aux essais micro-chimiques (11), et enfin différencier les divers véronalides par leurs réactions propres qui ont déjà été exposées.

A) Méthode de Fischer et Von Mering.

« Pour doser le véronal dans l'urine, on opère de la façon suivante : le liquide est évaporé sous une pression de 20 à 30 mill. au 1/5 de son volume, puis on extrait par des traitements répétés à l'éther. Le dissol-

vant évaporé laisse un résidu très coloré qu'on purifie par cristallisations dans l'eau chaude en présence de noir animal; la liqueur aqueuse, refroidie à zéro, laisse des cristaux incolores, fusibles à 191° et possédant toutes les propriétés du véronal pur (22). »

B) Méthode de Kohn-Abrest.

On concentre l'urine par évaporation et on l'additionne d'un excès d'alcool à 95° ; on acidule fortement par l'acide tartrique. On filtre et on distille sous pression réduite pour éliminer l'alcool.

Le résidu aqueux acide est épuisé d'abord par l'éther de pétrole que l'on décante et que l'on jette.

On alcalinise alors légèrement et on épuise par l'éther ordinaire. Après cette double purification, en milieu acide et alcalin, on réacidifie par l'acide sulfurique dilué et on épuise trois fois à l'éther. Les liqueurs éthérées réunies sont desséchées sur du sulfate de soude anhydre et évaporées.

Le résidu éthéré, repris par de l'eau bouillante en présence de charbon animal, est filtré, concentré et abandonné à la cristallisation.

Cette méthode, qui rappelle l'extraction dans les viscères, nécessite une longue purification; elle est surtout à recommander dans le cas d'urines putréfiées.

c) Méthode de Fabre.

« La totalité de l'urine émise en 24 heures est déféquée au moyen de 1/10 de son volume de sous-acétate de plomb; le mélange est filtré, et le volume du filtrat, exactement noté, correspond à une partie aliquote de

l'urine totale. Après élimination du plomb par une solution saturée de sulfate de soude, le liquide est acidifié par addition d'acide chlorhydrique dilué. Le dérivé barbiturique est extrait à l'éther au moyen de l'appareil à épuisement continu de Fayolle et Lormand. Les solutions éthérées, desséchées sur sulfate de soude anhydre, sont distillées à sec, et le résidu est repris par l'eau distillée en présence de noir animal. Après une demi-heure de digestion au bain-marie, la solution aqueuse est filtrée, le filtre convenablement lavé.

« La liqueur est alors évaporée à sec dans un vase taré, et le résidu cristallin est constitué par le composé cherché. Il est identifié par la détermination du point de fusion et la préparation de son dérivé xanthylé (16). »

Cette méthode est utilisable lorsqu'on opère sur des urines relativement récentes, n'ayant pas subi la fermentation ammoniacale.

Dans les urines fermentées, au contraire, le précipité de plomb entraîne d'énormes quantités de barbituriques, et il est très difficile de se rendre compte de l'instant où l'on a atteint la dose opportune de sous-acétate de plomb; si l'on en met trop ou trop peu, en éliminant le plomb par le sulfate de soude, on augmente encore la cause d'erreur.

Pour éviter ces inconvénients dans le cas d'urines putréfiées, il faudrait acidifier faiblement par de l'acide acétique avant de faire agir le sous-acétate de plomb; mais, dans ce cas, il semble préférable d'employer la méthode de Kohn-Abrest ou, mieux encore, la suivante, de Desodt.

n) Méthode de Desodt.

La défécation plombique ne conduit pas d'emblée à un filtrat limpide et nécessite en outre l'élimination de l'excès de plomb par le sulfate de soude. Cet excès, très variable, ne peut pas être prévu *a priori*; et, de plus, le sulfate de plomb formé peut absorber des barbituriques en quantité sensible.

C'est pourquoi Desodt a choisi, comme déféquant, le ferrocyanure double de zinc et de potassium, préconisé en 1908 par le professeur Carrez, de Lille, comme agent de défécation des urines et du lait, et préparé selon la formule donnée par Thiéry (65) en 1921.

Ce réactif précipite la créatinine en totalité, ainsi que les bases xanthiques; le filtrat, assez bien décoloré, est surtout parfaitement limpide dès le début de la filtration et ne se trouble nullement par le repos, comme cela arrive si fréquemment avec les urines plombiques.

Thiéry (65) a fixé le mode opératoire à suivre pour déféquer l'urine et a établi la formule de ce réactif constitué par le mélange de deux solutions A et B renfermant respectivement :

Solution A :

Ferrocyanure de potassium anhydre. . . .	150 gr.
Eau distillée q. s.	1 000 cm ³

Solution B :

Acide acétique cristallisable	5 à 10 cm ³
Acétate de zinc anhydre	112 gr.
Eau distillée q. s.	1.000 cm ³

Ces solutions se conservent bien; leur mélange à parties égales produit extemporanément du ferrocyanure double de zinc et de potassium au sein du liquide dans lequel il est réalisé et ne laisse en solution aucun excès de zinc; les manipulations ultérieures ne sont donc pas gênées et on ne risque pas d'erreur par excès. Enfin, Desodt a constaté qu'avec cette technique l'absorption des barbituriques était pratiquement négligeable, surtout lorsqu'on opérait sur des urines de densité inférieure à 1.010, ce qu'il est toujours facile d'obtenir par une dilution appropriée.

Le ferrocyanure de potassium et l'acétate de zinc chimiquement purs cristallisent tous deux avec trois molécules d'eau; mais l'hydratation du sel de zinc n'est pas toujours fixe. C'est pourquoi, afin d'avoir une composition invariable, on emploie les sels anhydres pour préparer les solutions.

Pour les obtenir, le ferrocyanure de potassium et l'acétate de zinc purs, préalablement pulvérisés, sont mis à l'étuve à 105°-110° jusqu'à poids constant (environ 24 heures).

En résumé, le ferrocyanure double de zinc et de potassium, préparé selon la formule de Thiéry (65), donne d'emblée un filtrat parfaitement limpide, ne nécessite plus de précipitation ultérieure et n'absorbe pas de quantités sensibles de barbituriques, ce qui constitue un triple avantage sur les sels plombiques.

En outre, ce réactif peut être employé à la défécation de n'importe quel type d'urine : sucrée, albumineuse ou même putréfiée; dans ce dernier cas, il suffit d'acidifier au préalable.

**Mode opératoire détaillé suivi par Desodt
pour la recherche des véronalides dans l'urine.**

« Prendre un volume V d'urine (250 à 500 cc., ou plus, si la concentration barbiturique est supposée faible).

« Y ajouter V/10 cc. de solution de ferrocyanure de potassium à 15 %. Agiter énergiquement.

« Ajouter ensuite V/10 cc. de solution d'acétate de zinc à 112 gr. 0/00.

« Mélanger vivement à l'aide d'un gros agitateur et filtrer sur filtre grossièrement plissé, reposant sur une couche de coton non tassé, placée dans la douille d'un grand entonnoir.

« Mesurer exactement le filtrat.

« Vérifier son acidité et, au besoin, l'obtenir par quelques gouttes d'acide acétique.

« Dans une grande ampoule à décantation mettre la totalité du filtrat.

« Ajouter sans mélanger 75 cc. d'éther sulfurique.

« Mélanger avec précaution d'abord, puis plus vivement; au bout de quelques minutes, soutirer lentement la portion aqueuse (urine) dans l'éprouvette ayant servi à la défécation et qui aura été rincée au préalable.

« Décanter avec beaucoup de soin, en la versant par l'ouverture supérieure de l'ampoule, la solution éthérée, dans un ballon qui sera ensuite bouché.

« Refaire successivement quatre épuisements éthérés du filtrat urinaire, en suivant rigoureusement les indications précédentes. Employer chaque fois 75 cc.

d'éther et recueillir toutes les solutions éthérées dans le ballon précédent.

« Dessécher les solutions éthérées sur sulfate de soude anhydre.

« Prolonger le contact vingt minutes après quelques agitations souvent répétées.

« Filtrer l'éther sur coton dans un grand Erlenmayer. Exprimer le coton.

« Distiller l'éther au B. M.

« Le résidu obtenu est traité par l'alcool bouillant (10 à 20 cc. d'alcool, suivant l'importance du dépôt). Maintenir l'Erlenmayer au bain-marie pendant quelques minutes.

« Filtrer la solution alcoolique et recueillir le filtrat dans une capsule tarée.

« Evaporer la solution au B. M.

« Deux éventualités sont alors possibles :

« 1° Le résidu est blanc. Peser la capsule. Un calcul très simple permet de remonter au taux de barbiturique par litre d'urine.

« Procéder à son identification.

« 2° Le résidu est coloré. Le reprendre par 25 à 50 cc. d'eau bouillante. Y ajouter quelques grammes de noir animal finement pulvérisé.

« Maintenir en contact un quart d'heure.

« Filtrer. Evaporer la solution aqueuse.

« Le résidu est alors fréquemment incolore.

« Répéter une ou deux fois l'opération si besoin est. Continuer comme plus haut. Peser, etc. »

Cette méthode est applicable au contenu gastrique et au liquide céphalo-rachidien.

IV. — APPLICATION : ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION URINAIRE DES BARBITURIQUES USUELS

De nombreuses analyses d'urines faites par différents auteurs permettent de conclure :

Tous les barbituriques s'éliminent par l'urine, où ils apparaissent seulement huit à dix heures après l'ingestion par voie buccale d'une dose thérapeutique.

Le pourcentage d'élimination varie avec le dérivé considéré : très élevé pour le véronal 60 à 80 %, moins accentué pour le rutional 25 à 40 %, il est de 30 % environ pour le dial et de 25 % seulement pour le gardenal.

La proportion éliminée varie suivant la dose ingérée et l'influence individuelle; mais son allure générale et les rapports entre l'élimination des divers véronalides restent sensiblement identiques.

Desodt, au moyen de sa méthode précise de recherche, a pu caractériser très facilement le dial dans l'urine; il a trouvé pour ce corps une moyenne d'élimination de 30 % infirmant ainsi d'une façon bien nette les conclusions de Busquet qui, à la suite de méthodes très défectueuses, écrit dans une brochure éditée par les Laboratoires Ciba :

« D'après certaines expériences, on ne retrouve le dial ni à l'état de nature, ni à l'état d'acide barbiturique dans l'urine; le dial se transformerait en urée (par désintégration de l'acide barbiturique), en anhydride carbonique et en eau. »

Cet exemple montre toute l'importance qu'il peut y avoir à employer des procédés rationnels de recherche pour caractériser les véronalides dans l'urine, et contribue à mettre en valeur la nouvelle méthode préconisée par Charles Desodt.

V. — RECHERCHES DES VÉRONALIDES DANS LE SANG

Trois méthodes sont applicables à la recherche dans le sang :

- 1° La méthode de Stass-Otto-Ogier;
- 2° La méthode de Fabre par protéolyse aseptique;
- 3° La méthode de Desodt.

La première nécessite l'emploi d'une grosse quantité d'alcool et les manipulations sont longues. La technique de M. Fabre est préférable : elle homogénise rapidement le milieu; la durée des opérations est moins longue et le rendement supérieur.

Pour chacune de ces deux méthodes, on suit le mode opératoire indiqué pour les viscères; il suffit, si le sang est coagulé, de diviser finement le caillot pour faciliter l'extraction.

Nous allons maintenant exposer la technique de Desodt (11) :

a) Méthode applicable au sang total.

« Prendre un volume V de sang total — 50 cc. par exemple — les verser dans un ballon jaugé de 500 cc.

« Y ajouter 50 cc. d'eau distillée et 20 gouttes d'acide acétique. Agiter.

« Additionner le mélange de 50 cc. de ferrocyanure de potasse à 15 %. Mélanger.

« Ajouter ensuite 50 cc. de solution d'acétate de zinc à 112 0/00.

« Mélanger énergiquement.

« Compléter à 500 cc. Agiter vivement et longuement.

« Filtrer.

« On obtient d'emblée un liquide limpide et incolore. La suite des opérations est continuée comme dans l'urine.

b) Méthode applicable au plasma ou au sérum.

« Les proportions de réactif sont les suivantes :

« 50 cc. plasma + 50 cc. eau + 20 gouttes acide acétique + 25 cc. solution de ferrocyanure + 25 cc. solution d'acétate de zinc.

« Eau q. s. 500 cc. Filtrer. »

c) Méthode applicable aux hématies.

« Un volume d'hématies

« + 5 volumes d'eau + acide acétique (une goutte par cc.)

« + 1 volume ferrocyanure de potassium 15 %

« + 1 volume acétate de zinc 112 0/00

« Eau q. s. 10 volumes.

« Filtrer. Traiter le filtrat comme précédemment. »

Cette méthode a donné à son auteur le même rendement que celle de Fabre; elle a l'avantage d'être à la fois plus simple et plus rapide. Elle est particulièrement à recommander pour la recherche des véronalides dans les intoxications aiguës, où il est utile d'examiner le sang rapidement.

CHAPITRE III

I. — PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES DES VÉRONALIDES

Deux propriétés sont communes à tous les véronalides :

1° Ils possèdent, à des degrés divers, des propriétés hypnotiques et sédatives très marquées;

2° Leur élimination, pour être complète, demande environ huit jours.

Nous allons donc examiner d'abord les avantages du sommeil physiologique et de celui provoqué par les véronalides; nous exposerons ensuite par quel mécanisme le sommeil est provoqué, et nous étudierons, d'une part, les principales propriétés thérapeutiques des véronalides alcoylés, et, d'autre part, celles des véronalides arylés. Nous verrons que par le passage à la série aromatique la toxicité augmente et que des propriétés toutes spéciales se manifestent; c'est pourquoi, au point de vue physiologique, on doit diviser les véronalides en deux séries bien distinctes :

I. *La série des véronalides alcoylés.*

II. *La série des véronalides arylés.*

II. — LE SOMMEIL ET L'INSOMNIE

Le sommeil est un temps de repos pour l'organisme, une trêve dont ce dernier profite pour réparer ses forces et procéder à la rénovation physiologique du tissu nerveux.

Chez l'individu qui dort, les fonctions de la vie de relation sont suspendues; celles de la vie végétative continuent, mais ralenties et modifiées.

Cet état de sommeil revient à des intervalles périodiques qui correspondent avec le moment où les excitations extérieures sollicitent à un moindre degré l'activité cérébrale.

Quand le sommeil fait défaut, malgré la volonté qu'on a de dormir, on se trouve en présence d'un état pathologique : l'insomnie.

Il existe des insomnies dont la cause est liée à un état d'excitation purement cérébrale; il convient alors d'agir sur le cerveau ou, mieux, sur les centres nerveux eux-mêmes et de calmer directement leur irritation : tel est le rôle des véronalides.

D'une façon générale, au traitement de la cause il est bon d'associer l'action médicale des hypnotiques, car, ceux-ci ayant la propriété de provoquer le sommeil, leur emploi est indiqué chaque fois qu'il fait défaut.

Le meilleur des médicaments hypnotiques serait celui qui procurerait un sommeil calme et réparateur

en tous points semblable au sommeil physiologique. Il semble, comme nous le verrons plus loin, que le véronal remplit ce rôle d'une façon satisfaisante. Il nous reste à voir suivant quel mécanisme.

III. — MÉCANISME DE L'ACTION HYPNOTIQUE

Les physiologistes ont adopté l'hypothèse neuronique pour expliquer la théorie du sommeil :

La cellule cérébrale est pourvue d'expansions protoplasmiques grâce auxquelles elle se met en communication intime avec les cellules voisines. A l'état de veille, les organes nerveux forment ainsi un ensemble parfaitement solidaire. Mais si, sous l'influence d'une cause quelconque, les prolongements neuroniques se rétractent, chaque cellule nerveuse va se trouver isolée, empêchant ainsi l'action des centres nerveux. De l'état de veille, nous passons à l'état de sommeil.

Le sommeil serait donc causé par une inhibition des centres cérébraux, siège de la conscience. Celle-ci disparaissant, le fonctionnement des organes s'arrête, exception faite pour les organes sous la dépendance du sympathique. C'est cet acte physiologique qu'il faut chercher à reproduire au moyen d'un médicament atteignant la cellule nerveuse et susceptible de la faire se rétracter. Pour provoquer le sommeil thérapeutique, il faudra donc agir sur les chimiocepteurs des cellules

capables de reproduire les actions déterminant le sommeil. Pour cela, il suffit de modifier leur fonction cellulaire en transformant leur composition chimique par fixation du véronalide sur la cellule.

IV. — THÉRAPEUTIQUE DES VÉRONALIDES ALCOYLÉS

Véronal. — Le véronal est le premier représentant des véronalides alcoylés; il est le corps qui a été le mieux étudié de cette série, et c'est le seul véronalide inscrit au Codex. Nous allons exposer ses principales propriétés thérapeutiques et nous mentionnerons ensuite quelques-uns de ses homologues supérieurs.

Le véronal est un hypnotique puissant, mais il possède également une action sédative et antispasmodique (48).

Il a été préconisé contre le mal de mer (55) et les vomissements incoercibles de la grossesse. Il rend de bons services dans certaines intoxications, comme le tabagisme, le cocaïnisme aigu ou chronique, et surtout dans la cure de démorphinisation, où l'insomnie est le symptôme le plus difficile à combattre.

Paul Labougle (36) cite le cas d'une morphinomane qui, durant deux mois, prit tous les soirs, pendant et après sa cure d'abstinence, d'abord un gramme, puis 0 gr. 50 de véronal. A la fin de cette période, elle dormit sous l'influence du véronal aussi bien qu'après la première dose, et les résultats furent excellents.

Le véronal présente sur les autres hypnotiques, notamment sur le chloral et le sulfonal, l'avantage de ne pas avoir d'influence fâcheuse sur les grandes fonctions (circulation, respiration, digestion) et d'agir peu sur le foie et les centres bulbaires. Il n'occasionne pas de lassitude au réveil et surtout ne crée pas d'accoutumance; sa suppression brusque est facile et n'occasionne aucun trouble. Enfin, par sa rapidité d'action il est encore supérieur au sulfonal, qui n'agit que deux ou trois heures après l'ingestion.

Les doses maxima inscrites au Codex sont 0 gr. 50 pour une fois et un gramme pour 24 heures. Mais il est toujours recommandé de débiter par une dose de 0 gr. 25 qui, le plus souvent, est très suffisante.

Pour les enfants, le véronal s'emploie à la dose de 0 gr. 015 par année d'âge, comme hypnotique ou comme anti-spasmodique.

On peut l'associer à l'antipyrine contre la coqueluche et les convulsions (48).

L'indication principale du véronal est l'insomnie nerveuse ou agrypnie, et il semble bien qu'il réponde au desideratum des vrais hypnotiques de procurer un sommeil de six à sept heures rappelant le sommeil physiologique. Au réveil, on n'éprouve aucun malaise, aucune lourdeur de tête : on se sent frais et dispos, bien reposé par une bonne nuit d'un sommeil tranquille et sans rêve.

Il est très rapidement résorbé dans l'intestin, car il est très soluble dans les alcalis et après ingestion de véronal avec un liquide chaud, le patient s'endort rapidement, le plus souvent en moins d'une demi-heure.

Dans le cas de douleurs intolérables, pour obtenir une action régulière sans dépasser les doses thérapeutiques, il devient nécessaire d'adjoindre au véronal des analgésiques comme la phénacétine (33), le pyramidon (34), ou l'acide acétyl-salicylique (35) : on obtient des mélanges dans lesquels la toxicité du véronal est diminuée et l'activité accrue (60). La dionine, dont on connaît les qualités analgésiques, peut être également associée à ces mélanges afin d'obtenir une synergie médicamenteuse plus parfaite et, par un dosage convenable, on peut même arriver à « endormir la douleur sans endormir le patient », ce qui est susceptible d'applications nombreuses et intéressantes.

La seule contre-indication du véronal est l'insuffisance rénale; dans ce cas, il conviendra, pour éviter l'accumulation, d'employer de faibles doses et de surveiller l'albumine dans les urines.

En terminant cette courte étude, nous pouvons relater notre expérience personnelle sur le véronal, à la suite de celle que Pécheux a faite avec le luminal (46).

Expérience de Pécheux.

« Une fois, ne sentant aucune tendance au sommeil, nous avions pris 0,20 de luminal à 11 heures du soir.

« Dans le courant de la nuit, à 2 heures et demie du matin, nous fûmes réveillé par un veilleur de nuit pour un dément sénile qui avait voulu s'arracher les yeux.

« Pendant quelques minutes, *nous eûmes du mal à secouer notre torpeur et à comprendre la cause du réveil*. Nous fîmes au malade ce que la situation comportait sans ressentir d'autres troubles *qu'une légère*

mollesse dans les jambes et une tendance invincible à bâiller vers 3 heures. Recouché à 3 h. 20, nous n'entendîmes pas sonner 3 heures et demie.

« Le lendemain au réveil, qui fut tardif d'une demi-heure, nous ne ressentîmes aucun malaise. »

Nous remarquons notamment, dans cette expérience de Pécheux sur le luminal, la difficulté à secouer sa torpeur et à comprendre la cause du réveil, la mollesse dans les jambes et la tendance invincible à bâiller, ce qui ne fut pas le cas dans notre expérience que nous allons décrire :

Au cours d'un des très nombreux remplacements que j'ai faits, m'étant réveillé maintes et maintes fois entre 22 et 24 heures, pour mettre fin à ce désagrément je me décidai, à l'heure de minuit, à prendre un cachet de 0 gr. 25 de véronal avec une infusion chaude de feuilles de menthe : dix à quinze minutes plus tard, je dormais d'un sommeil tranquille qui fut interrompu à 1 heure un quart du matin par la sonnerie du service de nuit, ce qui me donna fort opportunément l'occasion de faire une expérience bien involontaire.

Je pus constater que mon réveil demanda quelques minutes; mais cela n'était pas uniquement imputable au véronal, mais aussi au premier sommeil, qui est profond, et surtout à la sonnerie, qui était particulièrement faible.

Dès mon réveil, j'en compris très bien la cause et j'exécutai très facilement l'ordonnance présentée sans ressentir le moindre trouble et en me souvenant parfaitement bien pourquoi le même client était déjà venu à la pharmacie précédemment.

Recouché à 1 h. 35, je m'endormis à nouveau très rapidement.

Le lendemain, je me réveillai et me levai de bon matin, frais et dispos, bien reposé par une bonne nuit d'un sommeil calme et agréable.

La comparaison des deux expériences est donc nettement en faveur du véronal.

Dans l'expérience précédente, quelques minutes après l'ingestion du véronal nous avons observé un effet sédatif et une sensation de calme remarquables. Ensuite, nous avons noté un léger bruissement dans les oreilles, d'une durée d'environ trois à quatre secondes, non mentionné chez les différents auteurs que nous avons consultés et qui, dans l'hypothèse neuro-nique, pourrait correspondre à la phase précédant immédiatement celle où les prolongements neuroniques se rétractent, car, à ce moment, l'observation est brusquement interrompue par un sommeil profond.

Proponal. — Hypnotique plus actif que le véronal, mais qui n'est pas employé, car il possède souvent une action secondaire très longue (36).

Sonéryl. — C'est un hypnotique plus actif que le véronal, mais aussi plus toxique et possédant une action secondaire parfois si gênante que le malade dort dans la journée : doses 0,10 à 0,20 par jour.

Ce dérivé est beaucoup plus analgésique que le véronal.

Dial. — Hypnotique employé à la dose de 0,10 à 0,20 par jour.

Combiné à molécules égales avec la dionine, il donne une combinaison, le diallylbarbiturate d'éthylmorphine, renfermant environ 61 % de dionine. Cette combinaison, mélangée à raison de 0 gr. 025 pour 0,10 de dial, constitue le produit spécialisé, livré dans le commerce sous forme de comprimés, préconisé comme hypnotique et sédatif.

Somnifène. — Primitivement, le somnifène était un mélange de véronal et de dial solubilisé par la diéthylamine et dosé de façon telle qu'un centimètre cube de solution contenait dix centigrammes de chacun des deux barbituriques.

Dans la nouvelle formule, le dial a été remplacé par l'isopropylmalonylurée, de sorte que chaque centimètre cube de somnifène contient :

Diéthylmalonylurée	0,10
Allylisopropylmalonylurée	0,10
Diéthylamine	0,05
Eau q. s.	1 cm ³

Nouvelles applications des dérivés barbituriques.

A) Narcose chirurgicale.

M. Jean Coutière (6) a cherché à distinguer, parmi les barbituriques, ceux qui pourraient le mieux servir à la narcose chirurgicale ou comme narcotiques préparatoires à l'anesthésie générale par l'éther ou le chloroforme.

Pour cet usage, le dial, le gardenal et le rutonal se trouveront éliminés, car la durée de leur action secondaire est trop longue et leur toxicité trop élevée.

Pour d'autres barbituriques plus convenables pour cet usage, comme l'amytal, la dose chirurgicale atteint environ 60 % de la dose mortelle (6).

Il semble que pour diminuer la toxicité de la dose de narcose chirurgicale, il soit préférable d'employer un mélange de barbituriques associés ou non à des analgésiques : c'est ce que l'on a fait lors de leur emploi en obstétrique.

B) Analgésie obstétricale.

En vue de rendre l'accouchement indolore, des essais ont été faits avec le somnifène; dans ce cas, on l'administre par voie intra-veineuse, à la dose de quatre à huit centimètres cubes.

Il y a suppression de la douleur, mais les phénomènes d'agitation et d'apparente intoxication dont la mère est l'objet semblent un obstacle à son emploi courant en clientèle.

Des expériences furent tentées avec le diallylbarbiturate d'éthylmorphine associé à l'alcool butylique tertiaire trichloré et au dial. Les résultats n'étant pas satisfaisants, on ajouta au mélange le pyramidon, le chlorhydrate de papavérine et le sulfate d'atropine, suivant que le produit était présenté en cachets, en suppositoires ou en ampoules.

Ces diverses préparations ne sont pas au point. En effet, s'il est humain de chercher à calmer les douleurs de l'enfantement, il faut exiger de tout analgésique obstétrical la réunion de trois qualités inséparables : être constamment efficace et d'emploi facile,

se montrer inoffensif pour la santé de la mère et de l'enfant, et ne pas contrarier la marche du travail.

D'après Rathelot (52), la formule qui a paru se dérober le moins à ces conditions est la suivante, indiquée dans sa thèse, page 86 :

Diallylmalonylurée	0,08
Diallylbarbiturate d'éthylmorphine	0,02
Uréthane	0,60
Monoéthylurée	0,60
Pyramidon	0,25
Eau q. s.	2 cm ³

Lorsque le travail est déclanché, on pratique une injection intra-musculaire, en employant d'emblée quatre ampoules, soit 8 cc. du complexe, ce qui représente :

8 centigrammes de dial-dionine — et non 0 gr. 08 de dionine, comme le dit Rathelot, qui a confondu les deux produits (52, page 86, ligne 14) — 0,32 de dial et 1 gramme de pyramidon.

Les résultats obtenus permettent néanmoins d'espérer que par l'emploi d'un véronalide ou d'un mélange de véronalides moins toxiques que le dial, il serait possible de mettre au point une préparation qui, se montrant constamment efficace et ne présentant aucun inconvénient ni aucun risque d'aucune sorte, deviendrait très vite d'usage constant en clientèle.

V. — THÉRAPEUTIQUE DES VÉRONALIDES ARYLÉS

Le dérivé dibenzyl a une action à peu près nulle (14), ce qui est peut-être dû à son peu de solubilité.

Luminal, Gardenal ou Phényléthylmalonylurée.

Au contraire, le dérivé phényléthylé, ou luminal, préparé la première fois en 1911 par Hoerlein (46) présente une activité remarquable. Il est le principal représentant des véronalides arylés : c'est un hypnotique puissant, et par l'introduction du radical phényle dans sa molécule, il possède des propriétés anti-épileptiques, ce qui le distingue des véronalides alcoylés.

Sa toxicité est élevée et la dose mortelle de véronal semble être cinq à sept fois plus élevée que celle du gardenal (2). Ceci est également dû au groupement phényle : c'est pourquoi M. le professeur Pouchet a souvent insisté sur le danger des agents thérapeutiques qui contiennent cet élément (2).

Les doses extrêmes pour 24 heures sont de 0 gr. 10 à 0 gr. 40 par prises de 0 gr. 10, ou, mieux, par doses fragmentées (2).

Avec les véronalides alcoylés employés comme hypnotiques, sédatifs ou anti-spasmodiques, il est possible, après quelques jours de médication, d'interrompre le traitement par des intervalles de repos; au contraire, avec les dérivés phénylés de la malonylurée employés comme anti-épileptiques, il faut instituer un traite-

ment ininterrompu et donner des doses constantes et quotidiennes, toute suspension de traitement provoquant presque toujours une reprise rapide des crises. La dose quotidienne doit être établie par essais successifs pour arriver à supprimer les accidents sans causer d'intolérance.

Dans les cas heureux, lorsque la disparition des accidents épileptiques dure depuis longtemps, on pourra tenter une diminution progressive et lente de la dose journalière, en procédant par paliers successifs, de façon à établir la dose minima nécessaire que le malade prendra régulièrement.

Inconvénients et contre-indications du Gardenal.

Le traitement par le gardenal est *suspensif*, mais *non curatif* (44) ; il a pour but de calmer la susceptibilité nerveuse de l'écorce cérébrale, et, comme tout médicament *non spécifique*, le gardenal supporte des échecs. Il reste admis qu'il est inefficace dans un quart des cas environ (71), et Derache cite le cas d'un épileptique dont l'état ne fut pas amélioré malgré l'emploi quotidien de 0 gr. 60 de gardenal : « Cet exemple est d'autant plus intéressant que le malade se laissa parfaitement influencer par le bromure (10). »

Le gardenal provoque parfois des arthralgies tenaces ; « il frappe trop fort, il opprime le jeu des centres nerveux (10) », et avec les fortes doses, « on note des états d'agitation, des troubles confusionnels violents et un état d'abrutissement prolongé » (2).

Dès le début du traitement, on voit surgir des « équivalents psychiques » chez des épileptiques dont l'état

mental était bon ou ne présentait aucune particularité notable (56) : les attaques sont remplacées par une irritabilité d'une violence parfois excessive (15), des impulsions, des fugues, du délire et, dans plusieurs cas, il a amené l'internement du malade (56).

Le gardenal est contre-indiqué chez les rénaux et, en plus de tous ces inconvénients, il provoque parfois un état de constipation opiniâtre; par ailleurs, étant encore un médicament spécialisé entre les mains d'une seule maison, il est d'un emploi régulier assez onéreux, particulièrement sous forme de comprimés.

D'après Ferrand, il semble que les accidents relatés par quelques auteurs soient imputables à l'emploi de doses trop élevées et à l'insuffisance de qualité du produit employé (20).

Correctifs du Gardenal. Ses associations médicamenteuses.

Etant donné ces inconvénients et ces dangers, il y a intérêt à corriger les mauvais effets du gardenal en conservant ses avantages, et il est recommandable de l'employer non pas seul, mais avec des correctifs comme la caféine ou la strychnine (10) et associé à d'autres anti-épileptiques comme la belladone, le tartrate borico-potassique (10), borico-calciqne (71), ou les bromures (2).

La caféine et la strychnine luttent contre l'apathie physique et intellectuelle (10), en même temps qu'ils excitent les fibres lisses et accroissent la sécrétion intestinale.

La belladone, de temps immémorial, a été vantée et employée contre l'épilepsie. Trousseau et Bretonneau l'expérimentèrent avec succès. Elle produit une sédation remarquable sur les centres nerveux :

« Les actions réflexes diminuent peu à peu sous son influence; le bulbe, la moelle, ne répondent plus que par une faible décharge à peine perceptible à l'excitation qu'ils reçoivent : c'est comme une machine électrique qui serait placée dans un milieu plein d'humidité. » (Derache, 10.) De plus, la belladone est bien connue pour son action curative sur la constipation par atonie; elle agira donc en même temps comme correctif du gardenal.

Par ailleurs, les sels de brome et de bore ont une efficacité qui ne peut être mise en doute (2) ; et comme l'action combinée des médicaments associés se multiplie au lieu de s'additionner, elle permet ainsi, avec des doses beaucoup plus petites, d'obtenir de meilleurs effets qu'avec une dose équivalente d'une substance unique.

En associant ainsi les médicaments, on emploie de très petites doses de gardenal et on peut combattre avec succès tous les accidents épileptiques sans risque de provoquer les effets fâcheux de l'intoxication gardénalique.

Rutonal.

Certains malades ne pouvant pas tolérer le gardenal, même à la dose de quelques centigrammes, on a préparé un nouveau corps moins toxique, dans lequel le radical éthyl est remplacé par le radical méthyl.

Ce nouveau produit est deux fois moins actif que le gardenal, dont il a les mêmes indications et les mêmes correctifs; il s'emploie à la dose de vingt à quatre-vingts centigrammes par jour. Sa toxicité reste élevée (6), et son action doit être surveillée.

Prominal.

Le prominal diffère du luminal par la substitution d'un atome d'hydrogène d'un radical NH par un radical méthyl.

Il présente de sérieux avantages sur le gardenal et le luminal; son action hypnotique est bien inférieure à celle de ces deux produits; sa dose mortelle est d'un tiers plus élevée, et il est presque totalement insipide. Son action anti-épileptique est aussi intense que celle du luminal, mais d'une durée supérieure.

On le prescrit à la dose de 0,10 à 0,60 par jour; la dose quotidienne moyenne oscille entre 0,20 et 0,40 et, pour obtenir le même effet thérapeutique qu'avec le luminal, on donne une dose de 0 gr. 10 plus élevée que celle du luminal (50).

Le prominal semble donc le véronalide le plus recommandable qui soit comme anti-épileptique : employé seul ou associé à d'autres médicaments convenables, il promet des applications nombreuses et intéressantes.

CHAPITRE IV

INTOXICATION SYMPTOMES DE L'EMPOISONNEMENT TRAITEMENT

Intoxication.

La dose toxique est variable suivant le barbiturique considéré. Pour le véronal, il est prudent de ne pas dépasser 1 gr. ou 1 gr. 50 (54). Des doses de 2 à 8 gr. produisent une intoxication assez sérieuse, analogue à l'ivresse alcoolique aiguë; le sommeil est très profond et se prolonge parfois au delà de 24 heures. A doses supérieures à 8 grammes, les symptômes se compliquent de coma au cours duquel le sujet succombe généralement. Ces symptômes rappellent ceux que l'on observe aussi lors de l'intoxication aiguë par la morphine.

La gravité d'une intoxication barbiturique dépend essentiellement de l'état du foie et des reins. Tardieu et Camps (64) citent un cas ayant évolué vers la guérison complète, malgré une dose de 24 grammes de véronal prise en une fois. Renouf cite également un cas de guérison après une ingestion de 11 grammes.

A la suite de nombreuses expériences, Coutière (6) a établi la classification suivante par ordre de toxicité croissante : véronal, rutional, ipral, dial, gardenal, sonéryl, phanodorme.

Symptômes.

Dans l'intoxication aiguë par les véronalides, les premiers symptômes apparaissent environ quinze à trente minutes après l'absorption du toxique. On observe alors des prodromes de courte durée : vertiges avec titubation, excitation et ivresse. Les vomissements sont rares.

Avec certains composés, notamment avec le dial, il y a souvent une courte période d'agitation, avec loquacité et gesticulation (49). Puis, le malade tombe rapidement dans un sommeil plus ou moins profond. Souvent ces symptômes manquent et l'intoxiqué entre tout de suite dans le coma. Quand on peut le tirer de sa torpeur, il prononce quelques paroles incohérentes; mais, la plupart du temps, le coma est si profond qu'aucune excitation même violente ne peut réveiller le malade ni même provoquer de réaction. La résolution musculaire est alors complète, l'hypotonie très accentuée, et les membres soulevés retombent lourdement sur le plan du lit.

La respiration est calme et régulière, mais devient stertoreuse et accélérée avec des troubles du rythme et des périodes d'apnée dans les cas désespérés.

La sensibilité est abolie ou très réduite. Le pouls est généralement faible et les extrémités froides. Les réflexes sont affaiblis ou n'existent plus.

La pression au niveau du foie provoque une douleur que le malade en plein coma traduit par « un grimacement de souffrance » (43).

On observe quelquefois de l'incontinence, le plus souvent de la rétention urinaire. Pendant toute la durée du coma, la recherche du toxique dans l'urine est positive.

Son identification dans le sang est également possible, surtout dans les premières heures.

Dans les cas graves, la température monte rapidement vers 40° et son élévation traduit généralement l'existence de complications broncho-pulmonaires ou cardio-rénales. La mort survient au bout de quelques heures ou quelques jours, causée le plus souvent par défaillance de l'appareil respiratoire (asphyxie) ou circulatoire.

Dans l'intoxication chronique, chez le malade qui prend régulièrement de fortes doses de véronalides, on constate une somnolence diurne assez prononcée, de l'embarras de la parole, une démarche titubante et un mauvais état général, notamment de l'anorexie, de la constipation et des arthralgies tenaces. On note également de l'oligurie, mais aussi parfois de la polyurie avec albuminurie, présence de sels et de pigments biliaires dans l'urine traduisant la défaillance du rein et du foie. La recherche du toxique dans l'urine est toujours positive.

Traitement.

Dans les intoxications chroniques, il suffit le plus souvent de supprimer le médicament.

Dans les intoxications aiguës, il faut chercher à évacuer le toxique et en combattre les effets par une médication symptomatique.

Si l'ingestion est récente, faire vomir (ipéca ou apomorphine) ou pratiquer un lavage d'estomac, si c'est possible, et donner un lavement purgatif très fort (43).

Si l'absorption est complète, sonder la vessie, *et pratiquer d'urgence une abondante saignée de 500 à 600 cc.* justifiée par la fixation des barbituriques sur le sang (63). On évacue ainsi une certaine quantité de toxique et on peut rechercher rapidement le produit ingéré.

Les stimulants doivent être prescrits; faire des injections répétées d'huile camphrée, de caféine, de strychnine — cinq milligrammes à deux ou trois centigrammes *pro die* — (43 et 63). L'adrénaline, en injections hypodermiques, est également indiquée comme toni-cardiaque énergique dans les états asphyxiques.

Pour favoriser l'élimination rénale et pratiquer un « lavage » du sang très efficace, les injections de sérum glucosé sont très actives (54). Le sérum urotropiné est aussi à recommander (49).

Réchauffer activement le malade aux extrémités par des frictions, des sinapismes, des couvertures et des boules d'eau chaude et, si possible, lui faire respirer de l'oxygène.

Soulever un peu le thorax pour éviter la congestion hypostatique des bases du poumon; et s'il survient de la défaillance cardiaque ou de la congestion pulmonaire, employer l'huile camphrée à haute dose et appliquer des ventouses (54).

La guérison est la fin habituelle de l'intoxication aiguë lorsque les reins fonctionnent normalement et qu'un traitement énergique est appliqué dès le début du coma.

CONCLUSIONS

Parmi les hypnotiques, la série des véronalides est aujourd'hui la plus importante par le nombre, l'activité et la vogue de ses représentants.

Et en même temps que se développe l'emploi de ces produits, les cas d'empoisonnement par les véronalides se multiplient, de sorte que, d'une part, leur toxicologie a fait l'objet de travaux importants qui permettent maintenant leur recherche rapide et précise dans l'urine, le sang et les viscères par les méthodes de Fabre et de Desodt et que, d'autre part, il serait souhaitable que les barbituriques soient colorés par un produit inoffensif et soluble dans l'eau, afin d'éviter la plupart des empoisonnements criminels.

Les véronalides sont des médicaments précieux :

1° Dans l'insomnie simple, le véronal convient très bien par l'ensemble des qualités qu'il développe ;

2° Dans l'insomnie liée à la douleur, il suffit de lui adjoindre des analgésiques comme le pyramidon, la phénacétine ou la dionine, pour obtenir des résultats remarquables.

3° Pour combattre les accidents épileptiques, il faut s'adresser aux véronalides arylés (luminal, gardenal ou rutonal) qui, associés aux correctifs que nous avons

indiqués, et employés suivant une posologie rationnelle, donnent de bons résultats.

Un nouveau dérivé anti-épileptique, le prominal, est venu compléter la série arylée et présente des avantages sérieux sur le gardenal.

Des essais ont été faits sur la narcose chirurgicale et l'analgésie obstétricale par les véronalides. Les résultats obtenus en obstétrique permettent d'espérer des applications pratiques du plus grand intérêt.

Dans les intoxications aiguës, la guérison est la fin habituelle lorsque le traitement approprié est appliqué dès l'apparition des premiers symptômes.

VU ET BON A IMPRIMER :

Nancy, le 14 novembre 1933.

P^r le Doyen :

L'Assesseur,

P. GILLOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 15 novembre 1933.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDOUARD et PASTUREAU. — Éléments de Pharmacie. Médicaments organiques, pp. 178-180.
2. BERGÈS. — La Phényl-éthyl-malonylurée dans le traitement de l'épilepsie. Th. Méd. Paris, 1921.
3. BRILLET (Bernard). — Quelques faits et quelques théories récents relatifs à l'étiologie, la pathogénie et au traitement de l'épilepsie. Th. Méd. Paris, 1921.
4. CHARONNAT (R.). — Les médicaments chimiques nouveaux : Noctal, Rutonal, Phanodorme. *Bull. Sc. Pharm.*, p. 172, tome 34, 1927.
5. CHÉRAMY (P.) et LAGARCE (F.). — Sur la défécation des liquides d'extraction en toxicologie. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 8^e série, tome 12, p. 366, 1930.
6. COUTIÈRE (Jean). — De la détermination des constantes de toxicité et d'activité de quelques dérivés de la série barbiturique. Thèse Pharm. Paris, 1931-1932.
7. CROLAS et MOREAU. — *Pharmacie chimique*, pp. 539-551, 1929.
8. DENIGÈS (G.). — Identification immédiate par microcristallographie des médicaments dits « barbituriques ». *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, p. 165, tome 3, 1929, et *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, p. 153, tome 3, 1930.
9. DENIS. — Contribution à l'étude clinique du véronal. Th. Méd. Bordeaux, 1905-1906.
10. DERACHE. — Le traitement de l'épilepsie par une nouvelle association médicamenteuse. Th. Méd. Lille, 1923-1924.

11. DESODT (Charles). — Les Barbituriques. Leur toxicologie. Thèse Pharm. Nancy, 1932-1933.
12. DÉLÉPINE (M.). — Elimination des dérivés de la malonylurée. *C. R. Soc. de Chirurgie*, p. 798, 1924.
13. DOX (A.-W.) et HJORT (A.-M.). — Acides alkylbenzylbarbituriques. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 7^e série, tome 27, p. 65, 1923.
14. DUFAUR. — Contribution à l'étude thérapeutique de la diéthylmalonylurée (véronal). Th. Méd. Bordeaux, 1903-1904.
15. ESTIVAL. — Epilepsie et phényléthylmalonylurée. Th. Méd. Toulouse, 1921-1922.
16. FABRE (René) et FRÉDET (Pierre). — Contribution à l'étude de la localisation et de l'élimination de quelques dérivés barbituriques. *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, 1925, tome 7, pp. 1071 à 1084.
17. — Étude de la localisation et de l'élimination de quelques dérivés alcoylés de la malonylurée. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, p. 321, 8^e série, tome 2, 1925.
18. FABRE (René). — Sur l'hydrolyse des dérivés xanthylés du véronal et des hypnotiques de la série barbiturique. Son importance en toxicologie. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 7^e série, tome 27, p. 337, 1923.
19. FABRE (René). — Sur une réaction du véronal et des hypnotiques dérivés de l'acide barbiturique. Applications. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 7^e série, tome 26, p. 241, 1922.
20. FERRAND. — Quelques remarques cliniques sur l'emploi de la phényléthylmalonylurée dans l'épilepsie. Th. Méd. Lyon, 1922-1923.
21. FISCHER et MERING (V.). — Sur une nouvelle classe d'hypnotiques. *Therapie der Gegenwart*, fasc. 3, 1903.
22. FISCHER et MERING (V.). — Sur le véronal. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, p. 111, 1904.
23. FLEURY (P.). — Action des sels de mercure sur les véronals. Quelques applications analytiques. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 8^e série, tome 2, p. 465, 1925.

24. FLEURY (Paul) et GUINNEBAULT (Edmond). — L'élimination de la phényl-éthyl-malonylurée. *Comptes rendus Soc. de Biol.*, Paris 1925, p. 1508 à 1510, tome 93.
25. FONZES DIACON. — Toxicologie, pp. 300-301.
26. FOURNEAU (Ernest). — Préparation des médicaments organiques.
27. FOURNEAU (E.) et MATTI (J.). — Préparation d'un nouvel hypnotique : l'acide éthyl₂-butyléthylbarbiturique. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 8^e série, tome 14, décembre 1931.
28. EHRLICH (Franz). — Toxicologie du véronal. *Journ. de Pharm.*, p. 584, 1906.
29. FRÉDET (F.) et FABRE (R.). — Étude de la localisation dans l'organisme des dérivés alcoylés de malonylurée. *C. R. Acad. des Sciences*, Paris, 1925, tome 180, pp. 469-471.
30. GIVKOVITCH (Radimir). — Intoxication par les corps du groupe véronal. *Th. Méd. Paris*, 1924.
31. GUILLOT. — Les ferments thérapeutiques. *Manuel Jacob pour la préparation de validation de stage*, pp. 271-274, 1925.
32. ISNARD (M.). — Étude sur le dial. Dial Sodique. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 7^e série, tome 29, p. 272, 1924.
33. KAER (E.) et LOEWE (S.). — Action des mélanges véronal-pyramidon. *Bull. Sc. Pharm.*, p. 204, tome 35, 1928.
34. KAER (E.) et LOEWE (S.). — Les variations d'action du mélange, véronal-phénacétine. *Bull. Sc. Pharm.*, tome 35, 1928.
35. KAER (E.) et LOEWE (S.). — Les variations d'action dans les mélanges véronal-acide salicylique. *Bull. Sc. Pharm.*, p. 414, tome 35, 1928.
36. LABOUGLE (Paul). — Contribution à l'étude du véronal. *Th. Méd. Lyon*, 1904-1905.
37. LAGARCE (F.). — Contribution à la toxicologie des dérivés barbituriques. *Thèse Pharm. Paris*, 1930-1931.

38. LAGARCE (F.). — Sur une nouvelle réaction de la diallyl-malonylurée. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 8^e série, tome 12, p. 364, 1930.
39. LEBEAU (P.) et COURTOIS (G.). — *Traité de Pharmacie chimique*, tome 2, p. 396 et suivantes.
40. LEMAIRE (P.). — Réaction du véronal. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, p. 450, 1904.
41. LEMAIRE (P.). — Sur la caractérisation du véronal. *Bull. Sc. Pharm.*, p. 564, 1907.
42. MAILLARD et RENARD. — Un nouveau traitement de l'épilepsie : la phényl-méthyl-malonylurée. *Bull. Sc. Pharm.*, p. 640, 1925.
43. MAITRE (Auguste). — L'intoxication aiguë par le véronal et le dial. Th. Méd. Lyon, 1922-1923.
44. MERCIER. — Le traitement de l'épilepsie à crises espacées non compliquées d'état mental. Th. Méd. Lille, 1922-1923.
45. OGIER et KOHN-ABREST. — *Chimie toxicologique*.
46. PÉCHEUX. — Contribution à l'étude de la phényl-éthyl-malonylurée. Th. Méd. Lille, 1912-1913.
47. PÉGURIER (Gaston). — Réaction du véronal. *Bull. Sc. Pharm.*, p. 287, 1905.
48. PÉNARD. — Contribution à l'étude des indications et des contre-indications cliniques du véronal. Th. Méd. Lyon, 1905-1906.
49. PISSOT (G.). — Toxicité du véronal et des dérivés de l'acide barbiturique. Th. Méd. Paris, 1926.
50. POLSTORFF. — Le Prominal, nouveau remède anti-épileptique. *Therapie der Gegenwart*, p. 351, août 1932.
51. RANWEZ (M.-F.). — Réaction caractéristique du Luminal. *Journ. de Pharm. de Belgique*, tome 6, pp. 410 et 501, 1904, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 8^e série, tome 2, p. 89, 1925.
52. RATHELOT. — Contribution à l'étude de l'accouchement sans douleur du point de vue du médecin praticien. Th. Méd. Montpellier, 1925.

53. RENAUD. — Le bromure et le gardenal dans le traitement de l'épilepsie. Th. Méd. Bordeaux, 1923-1924.
54. RENOUF. — L'intoxication aiguë par le véronal. Th. Méd. Paris, 1920.
55. SHEPELMAN. — Emploi du véronal contre le mal de mer. *Journ. de Pharm. et de Chim.* p. 83, 1908.
56. SILBERT (M^{me}). — Contribution à l'étude du traitement de l'épilepsie par le gardenal. Th. Méd. Montpellier, 1925.
57. SIMONPIÉTRI. — La Butyl-éthyl-malonylurée. Th. Méd. Paris, 1923.
58. SOMMAIRE (Charles). — Sur quelques nouveaux acides dialcoyl-barbituriques dissymétriques. Thèse. Pharm. Paris, 1921-1922.
59. SOMMELET (M.). — Sur quelques médicaments chimiques nouveaux. *Bull. Sc. Pharm.*, p. 617, 1923.
60. STEINMETZER (K.). — Renforcement marqué de l'action des hypnotiques par l'addition de faibles quantités d'antipyrétiques. *Bull. Sc. Pharm.*, p. 332, tome 36, 1929.
61. SWANSON et PAGE. — Étude comparative de l'amytal et du véronal. *Bull. Sc. Pharm.*, p. 537, tome 34, 1927.
62. TAGLIARINI (Achille). — Extraction du véronal de l'urine. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, p. 754, 1906.
63. TARDIEU. — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée. Th. Méd. Paris, 1924.
64. TARDIEU (A.) et CAMPS (S.). — Intoxication aiguë volontaire par l'ingestion de 24 grammes de véronal et guérison. Soc. de Thérap., 13 février 1924.
65. THIÉRY (M.). — Le ferrocyanure double de zinc et de potassium comme agent de précipitation des urines. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, tome 23, 7^e série, pp. 494 à 499, 1921.

66. TIFFENEAU. — La règle de Richet et le coefficient de partage de Meyer et Overton dans les hypnotiques du groupe véronal. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 1921.
 67. TIFFENEAU (M.) et LAYRAND (M.-F.). — L'acide butyl-éthyl-barbiturique. *Bull. Sc. Pharm.* pp. 129 à 135, 1924.
 68. TUNMANN. — Caractérisation micro-chimique du véronal. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, tome 27, p. 375, 1918.
 69. VAN ITALLIE et VAN DER VEEN. — Réactions micro-chimiques sur le véronal, le luminal et le proponal. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, p. 337, 7^e série, tome 20, 1919.
 70. VAN ITALLIE et STEENHAUER (A.-J.). — Dosage du véronal dans l'urine et dans les organes humains. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 7^e série, tome 25, p. 231, 1922.
 71. VIGNIER. — Traitement de l'épilepsie dite essentielle par la belladone associée au gardenal. *Th. Méd. Paris*, 1925.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	1
INTRODUCTION	3
CHAPITRE I ^{er}	
1 ^o <i>Les véronalides, leur définition</i>	5
Formules des dérivés symétriques	9
Formules des dérivés dissymétriques	7
2 ^o <i>Propriétés physiques et chimiques générales des véronalides</i>	9
Dérivés xanthylés	11
Réactions colorées	14
Réactions microchimiques	16
3 ^o <i>Etude particulière des propriétés physiques et chimiques des principaux véronalides</i>	
Véronal	19
Proponal	20
Sonéryl	20
Dial	21
Gardenal-Luminal	23
Rutonal	28
Prominal	28
4 ^o <i>Préparation de quelques véronalides usuels</i>	30
a) Véronalide alcoylé symétrique	30
b) Véronalide alcoylé dissymétrique	31
c) Véronalide arylé	34
5 ^o <i>Pharmacologie des véronalides et coefficient de Meyer-Overton</i>	35
CHAPITRE II	
1 ^o <i>Localisation dans l'organisme</i>	38
2 ^o <i>Recherche dans les viscères</i>	40
a) Méthode Stass-Otto-Ogier	40
b) Méthode de Fabre	41
Application au cerveau	47
Application au foie	48

	Pages
3° Recherche des véronalides dans l'urine.	49
Méthode de Fischer et Von Mering.	54
Méthode de Kohn-Abrest	55
Méthode de Fabre.	55
Méthode de Desodt	57
4° Etude de l'élimination urinaire des barbituriques usuels . .	61
5° Recherche des véronalides dans le sang	62

CHAPITRE III

1° Propriétés thérapeutiques des véronalides	65
2° Le sommeil et l'insomnie.	66
3° Mécanisme de l'action hypnotique.	67
4° Thérapeutique des véronalides alcoylés	68
Thérapeutique du Véronal.	68
Expérience personnelle sur le Véronal et comparaison avec celle de Pécheux sur le Gardenal.	70
Thérapeutique du Proponal	72
Thérapeutique du Sonéryl	72
Thérapeutique du Dial	72
Thérapeutique du Somnifène.	73
Nouvelles applications des véronalides alcoylés :	
a) Narcose chirurgicale.	73
b) Analgésie obstétricale.	74
5° Thérapeutique des véronalides arylés.	
Le Gardenal	76
Ses inconvénients et contre-indications	77
Correctifs du Gardenal. Ses associations médica- menteuses	78
Rutonal	79
Prominal.	80

CHAPITRE IV

Intoxication par les véronalides	81
Symptômes de l'empoisonnement.	82
Traitement.	84
CONCLUSIONS.	86
BIBLIOGRAPHIE	89

